

P. 31. 249

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

Fondé en 1899 (FONDATEUR : Prof. Ém. PERROT).

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE : Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut.
RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. A. DAMIENS et Prof. M. MASCRÉ
RÉDACTEURS ADJOINTS : MM. R. CHARONNAT et M. JANOT.
SECRÉTAIRES DE LA RÉDACTION : MM. René SOUÈGES et R. WEITZ.
PARTIE PROFESSIONNELLE : MM. L.-G. TORAUDE et R. LECOQ.



Registre du Commerce : Seine 911.886 B

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire, PARIS-6^e.

ABONNEMENTS

FRANCE ET BELGIQUE : 100 francs par an. — AUTRES PAYS : 130 francs.

Les abonnements sont reçus par MM. MASSON et C^o, éditeurs,
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS-6^e : Chèques Postaux 599.

Prix de ce numéro : 20 fr.

Ce numéro contient les Tables des Matières et des Auteurs de 1941.



PROGRÈS -

Alu-Sulfamide pyridique

PROGRÈS

LYSAPYRINE

402 M.

Alu-tri (paraaminophénylsulfamidopyridine)

ADMIS PAR LE MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Guérison de la **BLENNORRAGIE** en 3 jours
par voie buccale — Excellente tolérance.

AUTRES INDICATIONS : Pneumonie — Méningite
cérébro-spinale — Fièvre Puerpérale — Streptococques.

APPLICATIONS EXTERNES - Traitement des Plaies - Dermatoses - Pyodermites - Ulcères

POSOLOGIE

Comprimés : 6 à 8 comprimés par jour, un comprimé toutes les heures.

Ampoules : 1 à 3 ampoules intramusculaires par jour.

Poudre - Pommade - Solution Hydro-Alcoolique - Ovules - Crayons.

Littérature, } **É^{te} MOUNEYRAT, 12, r. du Chemin-Vert, Villeneuve-la-Garenne (Seine)**

AMPHO-VACCINS

=====**RONCHESE**=====

A Ingérer,

Injectables,

Pansements.

●

LABORATOIRES DES AMPHO-VACCINS RONCHESE

21, Boulevard de Riquier, NICE

BULLETIN
DES
SCIENCES PHARMACOLOGIQUES

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

1942. Tome XLIX.

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

ANNÉE 1942

TOME XLIX



PARIS

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ABONNEMENTS

MASSON et C^{ie} éditeur, 120, Boulevard Saint-Germain (6^e arrondissement)

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :			
A. GORIS et Yvonne BRUGNOT. Sur la conservation des solutions hypodermiques mises en ampoules	5	R. PARIS. Nouvelles recherches sur le « séoulou » (<i>Holarrhena africana</i> A. DC.)	33
Marcel PAGET, Paul VALDIGUIÉ et A. MESTRE. Sur la toxicité de l'alcool isopropylique.	17	Robert LEMESLE. De la nature des composés tannique et de leur localisation chez le <i>Drimys Winteri</i> Forst.	40
Paul MEUMER. Représentation statistique d'un groupe de résultats biochimiques. Quelques exemples.	23	Victor PLOUVIER. Sur l'acide cyanhydrique dans la passiflore bleue (<i>Passiflora caerulea</i> Lour.)	48
André GORIS. Sur la coloration des feuilles de buis	30	Raoul LECOQ. — Alcool, alcoolisme et thérapeutique par l'alcool . .	50
		Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	57
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes	61

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Sur la conservation des solutions hypodermiques mises en ampoules.

Depuis plus de quinze ans, la Pharmacie centrale des Hôpitaux prépare la majeure partie des ampoules pour injections hypodermiques destinées aux services hospitaliers de l'Assistance publique de Paris.

Dans les pharmacies hospitalières, ne sont faites que les formules tout à fait spéciales demandées par le corps médical. Il n'y aurait, en effet, aucun intérêt à entreprendre, dans un service général, la préparation de formules très diverses, sans y amener des complications inutiles.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur les avantages présentés par

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

cette centralisation de la fabrication des ampoules couramment utilisées dans les services de médecine et de chirurgie.

Laissant de côté la question matérielle, nous soulignerons seulement l'intérêt général qui consiste en l'uniformité des préparations, et rend comparables les résultats obtenus dans les différents services hospitaliers.

Cette fabrication n'offre d'ailleurs aucune difficulté et ne diffère en rien de celle réalisée par les diverses firmes industrielles.

A la Pharmacie centrale des Hôpitaux, les solutions hypodermiques (1) préparées le matin, par le pharmacien chargé de ce service, sont aussitôt mises en ampoules. La stérilisation est faite le jour même, si l'on emploie l'autoclave ou commencée le même jour, si l'on opère par tyndallisation d'une heure, à 70°, pendant trois jours consécutifs.

Ce dernier mode de stérilisation, largement employé, nous a paru préférable pour les deux raisons suivantes : on évite de cette façon l'altération de solutions médicamenteuses pour lesquelles l'action de la chaleur n'est pas très connue ni très bien étudiée ; d'autre part, la surveillance de la stérilisation est plus facile, le régulateur de l'appareil en faisant le contrôle ; on se met ainsi à l'abri d'une défaillance passagère d'une ouvrière chargée de la conduite d'un autoclave.

Nous employons exclusivement les verres neutres blancs et avons renoncé aux verres colorés, même jaunes. Par cette façon de faire, le pharmacien, le médecin, le chirurgien, l'infirmière même, peuvent se rendre compte de l'altération de la solution (trouble, précipitation, coloration).

Les ampoules qui demandent à être absolument protégées contre la lumière sont enveloppées dans du papier noir ; le nombre en est d'ailleurs très restreint.

Après chaque stérilisation, les ampoules sont vérifiées et on effectue assez fréquemment les contrôles du pH et du point cryoscopique.

Il est alors prélevé 5 ou 6 ampoules qui sont conservées à l'abri de la lumière, à une température de 15° environ et sont destinées à servir de « témoins » en cas de réclamation. De plus, chaque préparation porte un numéro qui permet de retrouver immédiatement la date de fabrication, la nature des produits employés et les noms des personnes étant intervenues dans cette préparation.

Ce sont d'ailleurs des précautions prises par tous les industriels.

Avant de détruire tous ces échantillons témoins, il a paru intéressant à M^l^{le} BREUGNOT, et à moi-même, de vérifier l'état de ces

1. Ces solutions se font, pour certaines, avec de l'eau bidistillée et pour la majeure partie avec de l'eau distillée très récemment préparée.

solutions faites depuis une dizaine d'années, en examinant la variation du pH.

Ces renseignements n'ont qu'une valeur documentaire et n'ont d'autre prétention que d'apporter quelques indications sur la conservation des ampoules.

La circonstance particulière, d'avoir eu à se débarrasser d'échantillons devenus encombrants, a favorisé le désir que cette destruction ne fût pas sans intérêt pour la pratique.

Après avoir : 1° indiqué la valeur du pH dans la solution aussitôt préparée ; 2° après sa stérilisation ; 3° nous rechercherons les variations de ce facteur avec le temps.

Enfin, pour les solutions de novocaïne, nous comparerons leur pouvoir anesthésique au cours de leur conservation.

Pour la commodité de cet exposé, nous classerons toutes ces formules d'ampoules en trois catégories :

A. — Solutions de sels de sodium, calcium, mercure, etc.

B. — Solutions de sels d'alcaloïdes.

C. — Solutions de substances organiques, en groupant toutefois celles qui servent pour l'anesthésie locale ou générale (cocaïne, héroïne, stovaïne, novocaïne, percaïne, etc.).

A. — SOLUTÉS DE SELS DE SODIUM, CALCIUM, MERCURE, ETC.

1° Soluté physiologique de chlorure de sodium à 8 ‰.

Le pH de la solution de chlorure de sodium à 8 ‰ est de 5,2 et atteint 5,8 après stérilisation à l'autoclave, vingt minutes à 115°. $\Delta = -0^{\circ}545$.

Avec le temps, on constate une légère augmentation du pH, plus accentuée dans les ampoules de grande capacité que dans les petites. Certaines ampoules accusent même une légère alcalinité due très probablement à une altération plus ou moins marquée du verre.

Ampoules de 5 cm³ : 30 examens (2). Le pH a légèrement augmenté ; les 30 séries de mars 1930 à décembre 1938 ont un pH de 6,1.

Ampoules de 10 cm³ : 55 examens. Même constatation. Toutefois, les 3 premières séries de 1930 ont un pH de 6,2.

Ampoules de 20 cm³ : 65 examens. Les 10 premières séries de 1930 et 1931 ont un pH de 6,2 et les 55 autres un pH de 6,1.

Ampoules de 50 cm³ : 55 examens. 18 séries, de mars 1930 à octobre 1934, ont un pH alcalin de 8,4 ; les 10 suivantes, jusqu'en mai 1935, un pH de 6,9, puis 8 séries avec un pH de 6,4 et les suivantes un pH de 6,3 et 6,2.

Ampoules de 125 cm³ : 30 examens. 16 séries de 1930 à 1936 ont un pH de 8,2 ; 4 séries de juin 1936 à décembre 1937 ont un pH de 7, puis de 6,6, 6,4 et à partir de janvier 1938, 10 séries ont un pH de 6,2.

2. Chaque examen correspond à une fabrication d'ampoules portant un numéro de séries.

Ampoules de 250 cm³ : 33 examens. 8 premières séries d'août 1930 jusqu'au début de 1933 ont un pH de 7,6, une série de mars 1933 un pH de 7,4 et les autres de 6,2 et 6,1.

Ampoules de 500 cm³ : 23 examens. 12 séries de novembre 1932 à avril 1936 ont un pH de 8,2 et les autres de 6,2 et 6,1.

2° Soluté hypertonique de chlorure de sodium à 20 %.

Ces solutions ont un pH de 5,1 qui passe à 5,2 après stérilisation à l'autoclave, vingt minutes à 115°.

Ces solutions concentrées varient peu.

Ampoules de 10 cm³ : 42 examens. 7 séries, de mai 1930 à mars 1932, pH 4,6 ; 35 séries, d'octobre 1932 à 1937, pH 5,2.

Ampoules de 20 cm³ : 62 examens. 62 séries gardent leur pH de 5,2.

3° Soluté de Ringer.

Le pH avant la stérilisation est de 5,4 et de 7,6 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}595$.

On constate que l'alcalinité augmente, avec le temps, d'une façon appréciable ; en l'espace de six ans, le pH passe de 7,6 à 9,8. On remarque d'ailleurs une profonde altération du verre des ampoules et les solutions deviennent alcalines.

Ampoules de 50 cm³ : 35 examens. 5 séries d'ampoules, d'octobre 1930 à octobre 1932, pH 9,8 ; 1 série en février, pH 8 ; 29 séries jusqu'en 1936, pH 7,6.

4° Soluté de Normet.

La solution polycitratée genre « sérum de NORMET » a un pH de 7 ne variant pas après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}495$.

Le pH de cette solution ne varie pas avec le temps.

Ampoules de 10 cm³ : 10 examens. De 1931 à 1938 le pH est resté à 7 ; pour une préparation de 1930, il est descendu à 6,8.

5° Soluté isotonique de bicarbonate de sodium.

Jusqu'en décembre 1936, la Pharmacie centrale des Hôpitaux préparait la solution bicarbonatée avec 10 gr.,75 de bicarbonate de sodium par litre. Cette solution était stérilisée par tyndallisation ; son pH avant stérilisation était de 7,4 et de 7,5 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}495$.

Afin de ramener le Δ voisin de celui du sérum sanguin, on a élevé la teneur en bicarbonate de sodium à 12 gr. par litre. Le pH n'est pas modifié, mais le Δ devient égal à $-0^{\circ}55$.

Ampoules de 50 et 60 cm³ : 63 examens. 9 séries parmi les plus anciennes ont un pH de 8 ; 8 séries, de juin 1932 à décembre 1933, ont un pH de 7,8 ; à partir de 1934, les 46 séries ont un pH de 7,6.

Ampoules de 125 cm³ : 12 examens. 4 séries, d'avril 1932 à décembre 1934, ont un pH de 8 ; 2 séries de 1935 un pH de 7,8 ; à partir de février 1936, 6 séries gardent un pH de 7,6.

Ampoules de 250 cm³ : 17 examens. Le pH n'a guère varié ; il est de 7,8 pour les préparations faites avant 1935 (6 examens), de 7,7 jusqu'en 1935 (2 examens) et de 7,6 (9 examens) jusqu'en 1938.

Ampoules de 500 cm³ : 9 examens. Les ampoules les plus anciennes, de mai 1934 à octobre 1937, ont un pH de 7,8 et de 7,6 pour les plus récentes (2 séries d'octobre 1937 à octobre 1938).

6° Solutés de cacodylate de sodium
à 0 gr.,05, 0 gr.,10, 0 gr.,20 pour 1 cm³.

Les solutions de cacodylate de sodium à 0 gr.,05, 0 gr.,10 et 0 gr.,20 pour 1 centimètre cube ont un pH de 7,4 avant stérilisation à l'autoclave, vingt minutes à 115°, et de 7,6 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}945$ pour la première solution et $-2^{\circ}045$ pour la seconde à 0 gr.,10 par centimètre cube.

Ampoules de 1 cm³ : 62 examens. 25 séries de la première formule préparées de juillet 1930 à mars 1938 ; 30 séries de la seconde formule préparées de juillet 1930 à février 1938, et 7 séries de la troisième formule de mars 1930 à décembre 1936, gardent le pH de 7,6.

7° Soluté de cacodylate de sodium 0 gr.,05
et sulfate de strychnine 0 gr.,001 pour 1 cm³.

Cette solution est préparée en ajoutant de l'acide citrique jusqu'à redissolution du précipité formé.

Les solutions récentes ont un pH de 6,2 avant et après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}945$.

Ampoules de 1 cm³ : 7 examens. 7 séries préparées d'août 1930 à janvier 1937 ont gardé leur pH de 6,2.

8° Soluté de cacodylate de sodium 0 gr.,05,
sulfate de strychnine 0 gr.,001, glycérophosphate de sodium 0 gr.,05.
(avec addition d'acide citrique jusqu'à redissolution
du précipité formé).

Les solutions récemment préparées présentent un pH de 6,2 avant et après tyndallisation. $\Delta = -1^{\circ}895$.

Ampoules de 1 cm³ : 8 examens. Sur 8 séries, 7 gardent leur pH de 6,2, une seule, la plus ancienne, de janvier 1931 a un pH de 6,4.

9° Solutés de citrate de sodium à 10 et 30 %.

Les solutions récentes à 10 et 30 % ont un pH de 7 avant et après stérilisation par tyndallisation. Le Δ de la première est $-1^{\circ}42$.

Ampoules de 10 cm³ : 55 examens. Le pH de ces solutions ne varie pas avec le temps, 46 séries de la première formule et 9 séries de la seconde, préparées depuis 1930 à 1937, ont gardé un pH constant de 7.

10° Soluté d'hyposulfite de sodium à 20 %.

Aussitôt leur préparation, les ampoules ont un pH de 5,8 qui passe à 7 après la tyndallisation. $\Delta = -3^{\circ}195$.

Avec le temps, les solutions d'hyposulfite de sodium reprennent un pH acide.

Ampoules de 10 cm³ : 46 examens. 4 séries de juillet 1932 à août 1933, pH 5,8 ; 26 séries d'octobre 1933 à août 1936, pH 5,6 ; 16 séries d'août 1936 à février 1938, pH 5,4.

11° Solutés de salicylate de sodium à 20 %, 30 %, 40 %.

Les solutions à 20 % ont un pH de 5,2 avant tyndallisation et de 6,4 après cette opération.

Ampoules de 5 cm³ : 27 examens. 11 séries, d'avril 1930 à avril 1933, se sont colorées en jaune, le pH est de 5 ; 16 séries, de novembre 1933 à mars 1938, pH 5,2.

Les solutions à 30 % ont un pH 4,7 avant tyndallisation et de 6,3 après.

Ampoules de 5 cm³ : 32 examens. 5 séries, d'avril 1930 à août 1930, pH 4,6 ; 1 série de février 1931, pH 4,8 ; 26 séries, de juillet 1931 à décembre 1937, pH 5.

Les solutions à 40 % ont un pH de 6,3 après tyndallisation.

Ampoules de 5 cm³ : 21 examens. 4 séries, de mai 1930 à février 1931, pH 4,6 ; 12 séries, d'août 1932 à mars 1936, pH 4,8 ; 4 séries, de juillet 1936 à septembre 1937, pH 4,9 ; 1 série de janvier 1938, pH 5.

12° Soluté de salicylate de sodium à 10 % et de glucose à 10 %.

Ces solutions ont un pH de 4,9 avant tyndallisation et de 5,2 après cette opération. $\Delta = -3^{\circ}545$. Le pH de toutes ces solutions reste assez stable, contrairement aux précédentes.

Ampoules de 5 cm³ : 32 examens. 4 séries de 1930, pH 5,4 ; 28 séries, de mars 1931 à mars 1938, pH 5,2.

Ampoules de 10 cm³ : 96 examens. 88 séries, de mai 1930 à octobre 1937, pH 5 ; 8 séries, d'octobre 1937 à juin 1932, pH 5,2.

Ampoules de 20 cm³ : 16 examens. 10 séries, de juin 1930 à janvier 1936, pH 4,8 ; 4 séries, d'octobre 1936 à janvier 1938, pH 5 ; 2 séries en 1938, pH 5,2.

13° Soluté de gluconate de calcium au 1/10.

Les solutions de gluconate de calcium récemment préparées ont

un pH de 6,8 qui passe à 7 après stérilisation à l'autoclave, vingt minutes à 120°, trois jours consécutifs. $\Delta = -0^{\circ}545$.

Ampoules de 10 cm³ : 22 examens. 22 séries, d'avril 1934 à juin 1937, ont un pH 7 invariable.

14° Soluté de quinolate de calcium au 1/10.

Les solutions récentes ont un pH de 7,2 avant et après stérilisation par tyndallisation et qui varie peu avec le temps. $\Delta = -0^{\circ}475$.

Ampoules de 5 cm³ : 8 examens. 4 séries, d'octobre 1934 à janvier 1935, pH 7,6 ; 4 séries, de février 1935 à février 1936, pH 7,4.

15° Soluté d'acétylglycocolate de calcium au 1/10.

Les solutions ont un pH de 7,2 avant la stérilisation par tyndallisation et de 6,8 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}620$.

Ampoules de 5 cm³ : 11 examens. 7 séries, d'octobre 1934 à juin 1935, pH 7,4 ; 1 série en 1935, pH 7 ; 3 séries, de février 1936 à mai 1937, pH 6,8.

16° Soluté de biiodure de mercure à 0 gr.,01 pour 1 cm³.

Le pH de la solution est 5,6 ; après stérilisation à l'autoclave, il est de 6,8 et ne varie plus. $\Delta = -0^{\circ}495$.

Ampoules de 1 cm³ : 12 examens. 12 séries, de 1931 à 1933, le pH reste constant à 6,8.

17° Soluté de cyanure de mercure à 0 gr.,01 pour 1 cm³.

Les solutions récentes ont un pH de 6,1 et de 6,2 après stérilisation une demi-heure à 100°. $\Delta = -0^{\circ}095$.

Ampoules de 1 cm³ : 75 examens. 70 séries, de 1930 à 1937, ont un pH de 7,6 avec quelques séries de 7,4 et 7,2.

18° Soluté de cyanure de mercure 0 gr.,01,
novocaïne 0 gr.,01 pour 1 cm³.

Les solutions récentes ont un pH de 5,6 et après stérilisation par tyndallisation de 4,6 qui reste invariable. $\Delta = -0^{\circ}195$.

Ampoules de 1 cm³ : 10 examens. 10 séries, de juillet 1930 à décembre 1936, ont un pH constant de 4,6.

19° Soluté de benzoate de mercure à 0 gr.,01 pour 1 cm³.

Les solutions ont un pH de 6,8 et de 7,1 après stérilisation une demi-heure à 100°. $\Delta = -0^{\circ}570$.

Ampoules de 1 cm³ : 10 examens. 6 séries, de 1930 à 1932, ont un pH de 6,8 et de 7 et 7,1 pour les plus récentes de 1933 à 1937.

B. — SOLUTÉS INJECTABLES DE SELS D'ALCALOÏDES.

1° Solutés de sulfate d'atropine au 1/4, au 1/2 et à 1 milligr. pour 1 cm³.

Le pH de la solution au 1/4 de milligramme avant tyndallisation est de 5,2 et après cette opération de 5,7. $\Delta = -0^{\circ}095$.

Avec le temps, le pH de la solution augmente.

Ampoules de 1 cm³ : 35 examens. 6 séries, d'octobre 1930 à mai 1932, pH 6,8 ; 15 séries, de juin 1932 à mars 1936, pH 6,5 ; 3 séries, de juin 1936 à novembre 1936, pH 6,4 ; 11 séries, de février 1937 à mars 1938, pH 6,3.

Pour la solution au 1/2 milligr., le pH avant tyndallisation est de 5,4 et de 5,8 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}095$.

Ampoules de 1 cm³ : 33 examens. 3 séries, de mai 1930 à mars 1931, pH 6 ; 30 séries, de mai 1931 à février 1938, pH 5,8.

La solution à 1 milligr. pour 1 cm³ a un pH de 5,7 et de 5,9 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}095$.

Ampoules de 1 cm³ : 19 examens. 19 séries, de 1931 à 1938, ont un pH de 6,2.

2° Solutés de bromhydrate de scopolamine au 1/4, au 1/2 et à 1 milligr. pour 1 cm³.

Ces trois solutions récemment préparées ont un pH de 6,5 et après tyndallisation de 6,4. $\Delta = -0^{\circ}095$ pour les trois solutions.

Le pH de ces solutions ne varie guère.

Solution au 1/4 de milligramme :

Ampoules de 1 cm³ : 20 examens. 4 séries, de mai 1930 à mars 1932, pH 6,2 ; 8 séries, d'octobre 1932 à mai 1935, pH 6,3 ; 8 séries, de janvier 1935 à septembre 1937, pH 6,4.

Solution au 1/2 milligr. :

Ampoules de 1 cm³ : 16 examens. 1 série d'avril 1930, pH 6 ; 15 séries, de mai 1930 à septembre 1937, pH 6,2.

Solution à 1 milligr. :

Ampoules de 1 cm³ : 5 examens. 1 série en octobre 1934, pH 6 ; 4 séries, de 1935 à janvier 1938, pH 6,2.

3° Solutés de chlorhydrate de scopolamine
au 1/10, 1/4 et 1/2 milligr. pour 1 cm³.

Les solutions récentes au 1/10 et 1/4 de milligramme ont un pH de 6,5 et de 6,4 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}095$ pour les trois solutions. Comme les solutions précédentes, elles ne varient que très peu et semblent bien se conserver.

Solution au 1/10 de milligramme pour 1 cm³ :

Ampoules de 1 cm³ : 5 examens. 1 série en mars 1931, pH 6,6 ; 1 série en novembre 1931, pH 6,8 ; 1 série en juin 1932, pH 6,8 ; 1 série en mars 1937, pH 6,7 ; 1 série en mai 1937, pH 6,4.

Solution au 1/4 de milligramme pour 1 cm³ :

Ampoules de 1 cm³ : 25 examens : 21 séries, de juillet 1930 à février 1937, pH 6,3 ; 4 séries, de juillet 1937 à février 1938, pH 6,4.

La solution de chlorhydrate de scopolamine au 1/2 milligr. pour 1 cm³ présente un pH de 5,8 et, après tyndallisation, de 6,4.

Ampoules de 1 cm³ : 4 examens. 1 série en mars 1932, pH 6 ; 3 séries, d'avril 1932 à avril 1937, pH 5,8.

4° Soluté de chlorhydrate de morphine 0 gr.,01,
bromhydrate de scopolamine 1/4 de milligramme.

La solution récente a un pH 5,5 avant et après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}145$.

Ampoules de 1 cm³ : 7 examens. 5 séries, de juin 1931 à mai 1937, pH 5,4 ; 2 séries, d'octobre 1937 à février 1938, pH 5,5.

5° Soluté de chlorhydrate de morphine 0 gr.,01
bromhydrate de scopolamine 1/2 milligr.

Cette solution a un pH de 5,5 avant et après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}145$.

Ampoules de 1 cm³ : 8 examens. 5 séries, d'avril 1930 à décembre 1934, pH 4,6 ; 3 séries, d'octobre 1935 à février 1937, pH 4,8.

6° Soluté de chlorhydrate de morphine 0 gr.,01 pour 1 cm³.

La solution récente préparée avec addition de 0 gr.,25 d'acide chlorhydrique officinal par litre avait un pH de 2,8 avant et après stérilisation de trente minutes à 100°. $\Delta = -0^{\circ}135$. Les solutions faites d'après cette formule ne varient pas.

Ampoules de 1 cm³ : 68 examens. 68 séries, d'août 1930 à septembre 1937, ont un pH de 2,8.

A partir de janvier 1938, pour éviter d'injecter une solution trop acide, on a diminué la quantité d'acide chlorhydrique en ne mettant plus que 0 gr.,05 d'acide chlorhydrique officinal par litre. La solution récente a un pH de 4, qui ne change pas après la stérilisation. Par contre, il va en diminuant avec le temps.

Ampoules de 1 cm³ : 3 examens. 1 série de janvier 1938 a un pH de 3,6 ; 2 séries, de février 1938 à mars 1938, un pH de 4.

Depuis 1940, on a diminué à nouveau la quantité d'acide et on emploie actuellement 0 cm³ 15 de solution normale d'acide chlorhydrique (soit environ 0 gr.,015 d'acide officinal) par litre. Le pH est alors de 4,8 après stérilisation.

7° Soluté de chlorhydrate de morphine à 0 gr.,02 pour 1 cm³.

Cette solution récemment préparée avec addition de 0 gr.,25 d'acide chlorhydrique officinal par litre, a un pH de 2,8 avant et après stérilisation. $\Delta = -0^{\circ}195$.

Elle se comporte exactement comme la solution à 0 gr.,01 par centimètre cube additionnée de la même quantité d'acide chlorhydrique.

Ampoules de 1 cm³ : 28 examens. 28 séries, de janvier 1931 à novembre 1937, ont un pH de 2,8.

8° Soluté de chlorhydrate de morphine 0 gr.,006, bromhydrate de scopolamine 0 gr.,0002, sulfate de spartéine 0 gr.,005, sérum physiologique 1 cm³.

La solution récente a un pH de 3,9 et de 4 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}595$.

Ampoules de 1 cm³ : 49 examens. 49 séries, de septembre 1930 à mars 1938, ont un pH de 3,7.

9° Soluté d'apomorphine 0 gr.,01 pour 1 cm³.

Le pH de la solution est de 4 et de 3,8 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}145$.

Ampoules de 1 cm³ : 19 examens. 4 séries, de mai 1930 à février 1932, pH 3,6 ; 15 séries, de mai 1932 à février 1938, pH 3,8.

10° Soluté de chlorhydrate d'héroïne 0 gr.,01 pour 1 cm³.

La solution récemment préparée a un pH de 5,6 et après tyndallisation de 4,6. $\Delta = -0^{\circ}145$.

CONSERVATION DES SOLUTIONS HYPODERMIQUES MISES EN AMPOULES 15

Ampoules de 1 cm³ : 32 examens. 32 séries, d'avril 1930 à février 1938, ont un pH constant de 3,6.

11° Soluté de bromhydrate de cicutine à 0 gr.,001, 0 gr.,003 et 0 gr.,01.

Ces trois solutions ont un pH de 6,8 avant et après tyndallisation. Δ est respectivement égal à $-0^{\circ}045$, $-0^{\circ}058$ et $-0^{\circ}195$. Leur pH augmente avec le temps.

Solution à 0 gr.,001 :

Ampoules de 1 cm³ : 5 examens. 5 séries, de juillet 1930 à mai 1937, pH 7,6.

Solution à 0 gr.,003 :

Ampoules de 1 cm³ : 7 examens. 3 séries, de juillet 1933 à mars 1934, pH 7,6 ; 1 série d'octobre 1934, pH 7,4 ; 2 séries de mars 1937, pH 7,3 ; 1 série de novembre 1937, pH 6,8.

Solution à 0 gr.,01 :

Ampoules de 1 cm³ : 3 examens. 1 série en mars 1934, pH 7,6 ; 1 série en avril 1935, pH 7,4 ; 1 série en novembre 1937, pH 6,8.

12° Soluté de nitrate de pilocarpine 0 gr.,01 pour 1 cm³.

Cette solution a un pH de 5,2 avant et après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}145$. On constate avec le temps une légère diminution du pH.

Ampoules de 1 cm³ : 16 examens. 15 séries de juin 1932 à mai 1937, ont un pH de 4 ; 1 série d'ampoules préparées en 1931 présente même un pH de 3,6.

13° Soluté de sulfate de strychnine à 0 gr.,001 pour 1 cm³.

Les solutions récemment préparées ont un pH de 5,5 avant stérilisation et de 6,5 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}045$.

Ampoules de 1 cm³ : 72 examens. 72 séries préparées de 1931 à 1938 ont un pH variant de 6,4 à 6,8, parfois de 7 (20 séries). Ces solutés accusent une légère tendance vers la neutralité.

14° Solutés de sulfate de spartéine à 0 gr.,02 et 0 gr.,05 pour 1 cm³.

Ces deux solutions, récemment préparées, ont un pH de 3,8 avant tyndallisation et de 3,9 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}145$ pour la première solution et $\Delta = -0^{\circ}295$ pour la seconde.

Ampoules de 1 cm³ : 64 examens. 11 séries examinées pour la première formule et 53 pour la seconde, préparées depuis 1930 présentent toutes un pH de 3,9.

15° Solutés de chlorhydrate d'émétine
à 0 gr.,02 et 0 gr.,04 pour 1 cm³.

La solution à 0 gr.,02 pour 1 cm³ a un pH de 4,9 avant tyndallisation et de 5,3 après. $\Delta = -0^{\circ}170$.

Ampoules de 1 cm³ : 14 examens. 13 séries préparées de juin 1930 à 1936 ont un pH de 5,6 ; 1 série de juin 1937 a un pH de 5,4.

La solution à 0 gr.,04 pour 1 cm³ a un pH de 5 avant tyndallisation et de 5,5 après. $\Delta = -0^{\circ}295$.

Ampoules de 1 cm³ : 27 examens. Les 23 séries préparées d'avril 1930 à juillet 1936 ont un pH de 5,4 ; 4 séries faites de février 1937 à janvier 1938 ont un pH de 5,5.

16° Solutés de caféine au benzoate de sodium.

Les solutions de caféine à 0 gr.,05 pour 1 cm³ récemment préparées ont un pH de 7,4 avant et après stérilisation. $\Delta = -0^{\circ}770$.

Ampoules de 1 cm³ : 10 examens. 1 série de 1931, pH 6,3 ; 2 séries, de 1932 à 1933, pH 6,8 ; 5 séries, de 1933 à 1936, pH 7 ; 2 séries de 1937, pH 7,2.

Les solutions à 0 gr.,25 pour 1 cm³ ont un pH de 7,4 avant et après stérilisation.

Ampoules de 1 cm³ : 32 examens. 1 série en mars 1931, pH 6,8 ; 10 séries, de juillet 1931 à avril 1933, pH 7 ; 21 séries, de novembre 1933 à janvier 1938, pH sensiblement constant à 7,4, sauf quelques séries qui ont un pH de 7.

17° Soluté de chlorhydrate de quinine à 0 gr.,25 pour 1 cm³.

Les solutions avant tyndallisation ont un pH de 5,6 et de 5,8 après cette opération. $\Delta = -1^{\circ}595$. Avec le temps, le pH s'abaisse.

Ampoule de 1 cm³ : 4 séries de 1934 à 1938, pH 4,8.

18° Soluté de chlorhydrate de quinine, 0 gr.,40.
Uréthane, 0 gr.,20 pour 1 cm³.

La solution récemment préparée a un pH de 4,6 et après tyndallisation de 4,8. Le pH augmente légèrement avec le temps.

Ampoules de 1 cm³ : 12 examens. 1 série d'octobre 1930, pH 5,2 ; 3 séries de juillet 1931 à avril 1932, pH 5 ; 8 séries de juin 1936 à juillet 1938, pH 4,8.

19° Solution de chlorhydrate de quinine et d'urée à 5 %.

La solution récente a un pH de 3,7 et après tyndallisation de 3,8. $\Delta = -0^{\circ}695$.

Le pH reste sensiblement constant.

Ampoules de 1 cm³ : 29 examens. 22 séries, de juin 1930 à juin 1935, pH 4 ; 4 séries, de juillet 1935 à janvier 1936, pH 4,2 ; 3 séries, de février 1937 à décembre 1937, pH 3,8.

(A suivre.)

Professeur A. GORIS,

Directeur honoraire
de la Pharmacie centrale
des Hôpitaux de Paris.

YVONNE BREUGNOT,

Pharmacien-chimiste
à la Pharmacie centrale
des Hôpitaux de Paris.

Sur la toxicité de l'alcool isopropylique.

Les recherches expérimentales que nous poursuivons sur le métabolisme de l'alcool isopropylique dans l'organisme animal [41] exigeaient une connaissance préalable de la toxicologie de cet alcool. Celui-ci a été un peu délaissé dans les nombreux travaux qui ont recherché la toxicité des alcools et qui ont surtout envisagé les corps à fonction alcool primaire.

L'isopropanol vérifie-t-il les lois de RABUTEAU [9], de DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ [4] montrant que le pouvoir toxique croît avec le point d'ébullition et avec le nombre d'atomes de carbone, vérifie-t-il la loi de RICHARDSON [10] qui prévoit l'augmentation du pouvoir anesthésique avec le poids moléculaire, l'action toxique étant souvent parallèle à l'action narcotique ?

Ces lois s'appliquent à la toxicité des alcools pour les plantes, les animaux inférieurs, les cellules isolées, les ferments (catalase, DELEANO et ULLMANN [3]), mais elles ne permettent plus de prévoir l'action toxique des alcools sur les animaux supérieurs.

La lecture des travaux publiés sur la question par BIJLSMA [1], GRANT [5], MACHT [6], nous ayant apporté une documentation pour le moins insuffisante, nous avons jugé opportun de reprendre le problème sous son aspect le plus compréhensif :

1° En déterminant, tant chez le chien et le lapin que chez les poissons d'eau douce servant habituellement à l'expérimentation physiologique, la dose toxique d'alcool isopropylique ;

2° En précisant la symptomatologie de l'intoxication ;

3° En étudiant parallèlement, chez les poissons d'eau douce utilisés, la toxicité des alcools éthylique et isopropylique.

L'essentiel de nos observations est condensé dans ce mémoire.

I. — TOXICITÉ DE L'ALCOOL ISOPROPYLIQUE.

a) Chez le chien *anesthésié au chloralose* (0 gr.,10 par kilogramme), l'absorption gastrique de 3 cm³ d'alcool isopropylique par kilogramme (¹), *en solution à 50 % en volume*, tue l'animal en moins d'une heure.

La même dose, administrée au contraire *en solution à 20 %*, n'est plus mortelle. 7 cm³,5 sont alors nécessaires pour amener la mort en deux heures.

L'injection intraveineuse est plus toxique : 1 cm³ par kilogramme, en solution à 20 %, suffit à tuer un chien en trente minutes.

b) Le lapin semble plus résistant. L'injection sous-cutanée de 8 cm³ d'alcool par kilogramme, en solution à 20 %, ne tue l'animal qu'en quatre ou cinq heures.

D'une façon générale, l'expérimentation, en nous confirmant cette susceptibilité différente du lapin et du chien vis-à-vis de l'isopropanol, a montré que la dose toxique pouvait varier entre 1 et 8 cm³ par kilogramme de poids suivant les concentrations de la solution alcoolique et la voie d'administration adoptée.

La nature de l'anesthésique employé peut également jouer un rôle. C'est ce qui se dégagerait de la comparaison de nos chiffres à ceux de BULSMA, GRANT et MACHT qui opérèrent sur chiens et chats préalablement anesthésiés à l'éther.

Des expériences actuellement en cours corroborent ce point de vue et en généraliseront vraisemblablement la portée.

c) Les perches françaises (*Perca fluviatilis*), les goujons (*Gobio fluviatilis*), les vairons (*Phoxinus laevis*) présentent une sensibilité très variable à l'alcool isopropylique.

Tandis que *Perca fluviatilis* meurt en cinq à six heures après immersion dans une solution alcoolique à 6 ‰ en volume, *Gobio fluviatilis* et *Phoxinus laevis* supportent aisément une telle concentration et ne présentent des signes d'intoxication « irréversibles » que dans des solutions à 20 ‰.

Une certaine accoutumance au poison peut être observée dans divers cas. La modalité en est précisée dans le paragraphe suivant.

II. — SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION ISOPROPANOLIQUE
CHEZ LES CHIENS, LAPINS ET POISSONS.

A. CHEZ LE CHIEN. — *Par voie buccale* ou *sous-cutanée*, l'alcool isopropylique en dilution à 20 % en volume, administré à la dose

1. Les doses d'alcool, que nous exprimons toujours en volume, correspondent à un alcool isopropylique à 95 % en volume.

de 3 cm³,5 par kilogramme de poids, provoque très rapidement chez le chien *non anesthésié* un état d'ivresse, caractérisé surtout par des troubles de l'équilibre ; l'animal est incapable de se tenir sur ses pattes ; placé debout, il titube et tombe. Cet état d'instabilité motrice et d'incoordination fait bientôt place à un sommeil de plusieurs heures, plus ou moins long suivant les sujets. Au réveil, les animaux, qui présentent encore parfois une légère incoordination, reprennent peu à peu leur état normal.

Par voie intraveineuse, chez le chien *anesthésié au chloralose* (0 gr., 10 par kilogramme), l'alcool isopropylique, 1 gr. par kilogramme, dilué à 20 % en volume dans de l'eau physiologique, provoque des troubles respiratoires graves et immédiats. La respiration, fortement déprimée, devient de plus en plus pénible, rapide, irrégulière. La mort survient, environ une demi-heure après l'injection, par arrêt des mouvements respiratoires sans que des troubles circulatoires puissent être notés.

La respiration artificielle retarde la mort de quelques heures, mais ne permet pas la survie.

B. CHEZ LE LAPIN. — *Par injection sous-cutanée*, l'alcool isopropylique en dilution à 20 % en volume dans de l'eau physiologique, administré à la dose de 2 cm³ par kilogramme de poids, provoque, après une courte période d'hyperexcitabilité, une profonde narcose. Après douze heures, l'état d'ivresse se dissipe. Dans les vingt-quatre heures suivant l'injection, nous avons noté par ailleurs une augmentation importante de la diurèse.

A la dose de 8 cm³ par kilogramme, après une phase brève d'hyperexcitabilité entrecoupée de moments d'inertie, le sommeil ou le coma apparaissent et la mort survient en quatre ou cinq heures.

C. CHEZ QUELQUES POISSONS D'EAU DOUCE. — 1° *Expérimentation sur des perches françaises*. — 6 perches françaises (*Perca fluviatilis*), d'un poids moyen de 25 gr., sont placées dans des solutions aqueuses d'alcool isopropylique de concentration progressivement augmentée après un séjour de vingt-quatre heures. Pour des concentrations faibles, 2, 3, 4 cm³ d'alcool par litre, les poissons ne présentent en apparence aucun trouble.

A la dose de 5 cm³ /₁₀₀, les perches commencent à manifester une sensibilité anormale. Un choc à proximité de l'aquarium provoque chez elles des réactions fort vives : bonds désordonnés, accélération des mouvements natatoires et branchiaux. A la dose de 6 cm³ d'alcool par litre, les perches, nettement intoxiquées, se mettent sur le flanc, montent fréquemment en surface, accélèrent

encore leurs mouvements branchiaux et meurent cinq à six heures après l'immersion dans la solution alcoolique.

2° *Expérimentation sur des goujons et des vairons.* — Sur des lots d'une dizaine de goujons (*Gobio fluviatilis*) d'un poids de 4 à 5 gr. et d'une vingtaine de vairons (*Phoxinus laevis*) d'un poids moyen de 2 gr., nous avons recommencé des séries d'expériences analogues. Nous avons constaté que des concentrations de 5 et 6 cm³ d'alcool pour 1.000, toxiques pour les perches, ne déterminent chez les goujons et les vairons aucun symptôme pathologique.

Nous avons alors plongé ces poissons dans des solutions d'alcool isopropylique plus concentrées. Pour des doses de 15 à 20 cm³ d'alcool par litre, ils manifestent en un temps qui varie entre vingt-cinq minutes et une heure trente minutes, plus long pour les vairons que pour les goujons, une accélération modérée des mouvements branchiaux et des signes accusés de déséquilibre : ils nagent tantôt sur le ventre, tantôt sur le dos, exécutant parfois des mouvements giratoires, puis, brusquement, tombent au fond du récipient, couchés sur le flanc en état de mort apparente ; ils répondent encore cependant à de fortes excitations, au contact d'une baguette de verre. Cet état d'inertie spontanée et de réponse aux excitations extérieures se maintient deux à trois jours, puis tous les poissons meurent sans présenter les symptômes très nets d'hyperexcitabilité et de vive accélération respiratoire notés chez les perches.

La longue période d'inertie et de mort apparente, observée chez les goujons et les vairons, nous a conduits à rechercher si les troubles produits par l'alcool isopropylique pouvaient être curables et si nous pouvions conserver ces poissons en les replaçant dans de l'eau pure.

Après de nombreux essais, nous avons adopté la technique suivante : une dizaine de vairons et de goujons sont placés le matin dans une solution d'alcool isopropylique à 15 cm³ par litre. Lorsqu'ils présentent des troubles nets de l'équilibration et une accélération appréciable de la respiration, ils sont remis, à la fin de la journée, dans de l'eau pure. S'ils ont repris le lendemain matin une apparence normale, ils sont à nouveau plongés jusqu'au soir dans une solution de concentration plus forte (16 à 25 cm³ par litre). Les symptômes de déséquilibre et d'incoordination se manifestent plus rapidement à mesure que croît la concentration alcoolique ; mais tous les troubles disparaissent quand les poissons sont remis dans de l'eau pure.

Avec de telles alternances, nous avons pu faire supporter, pendant plusieurs semaines, à la majorité des goujons et des vairons, le séjour dans l'eau titrant 25 cm³ d'alcool par litre.

Des sujets non accoutumés ne résistent pas à de telles concentrations et meurent après un délai de douze heures au maximum.

III. — ÉTUDE PARALLÈLE
DES TOXICITÉS DES ALCOOLS ÉTHYLIQUE ET ISOPROPYLIQUE.

BORUTTAU [2] attribue une même toxicité à l'éthanol et à l'isopropanol ; MACHT [6] estime que l'alcool isopropylique est moins toxique que l'alcool propylique normal, mais plus nocif que les alcools éthylique et méthylique. Devant la contradiction de ces avis, nous avons jugé utile de comparer nous-mêmes, sur les poissons, l'action toxique de l'alcool éthylique et de l'alcool isopropylique.

Pour ces expériences, nous avons tenu compte des observations faites par NICLOUX et GOSSELIN, POLONOVSKI et LINDENBERG sur la diffusion des substances organiques chez les poissons :

1° La teneur en alcool de l'eau des tissus des poissons est toujours inférieure à celle du milieu extérieur (NICLOUX et GOSSELIN [7]) ;

2° La répartition de l'alcool entre les tissus du poisson et le milieu extérieur est d'autant plus proche de l'égalité que le poids moléculaire de la substance diffusible est plus petit (POLONOVSKI et LINDENBERG [8]).

La valeur numérique du rapport :

$$\frac{\text{Teneur en alcool pour 1.000 de l'eau des tissus du poisson}}{\text{Teneur en alcool pour 1.000 de l'eau du milieu extérieur}}$$

est 0,86 pour l'alcool éthylique, 0,79 pour l'alcool isopropylique.

Nous nous sommes servis de ces coefficients pour établir le taux de nos dilutions alcooliques et préparer des solutions d'isopropanol et d'éthanol de concentration telle qu'après diffusion une même teneur en alcool soit réalisée dans les tissus des poissons : à des concentrations de 15 et 20 ‰ en alcool isopropylique correspondent des concentrations de 13,75 et 18,35 ‰ en alcool éthylique.

La technique de nos expériences étant toujours la même, les faits suivants ont été constatés :

Chez les poissons plongés dans l'isopropanol à 15 ‰, les signes de déséquilibre apparaissent au bout de quinze à vingt minutes ; ils sont plus tardifs en milieu éthylique à 13,75 ‰ et ne se manifestent que cinq à six heures environ après le début de l'expérience.

Dans les deux cas, ces symptômes sont curables et disparaissent lorsque les poissons sont replacés dans l'eau pure.

La dose de 20 cm³ d'alcool isopropylique par litre d'eau correspondant à une concentration de 15 cm³,8 ‰ dans l'eau des tissus des poissons, amène en moins de vingt-quatre heures la mort de tous les poissons immergés. A cette dose, l'alcool éthylique ne provoque pas la mort ; il engendre seulement une narcose profonde et un état de mort apparente, qui disparaissent par séjour des poissons dans l'eau pure.

CONCLUSIONS.

L'alcool isopropylique est un poison pour le chien et le lapin. La dose toxique dépend de la voie d'administration ; la toxicité est plus grande par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée ou gastrique. Elle s'accuse davantage encore lorsque l'animal est préalablement anesthésié.

L'alcool isopropylique est aussi un poison pour divers poissons d'eau douce. Les perches françaises (*Perca fluviatilis*) sont plus sensibles à l'isopropanol que les goujons (*Gobio fluviatilis*) et les vairons (*Phoxinus laevis*). Chez les uns et les autres, la toxicité de l'alcool semble varier en fonction directe de leur poids.

La sensibilité au toxique de *Gobio fluviatilis* et de *Phoxinus laevis* peut s'atténuer dans certaines conditions expérimentales. Le séjour alterné des poissons dans l'eau alcoolisée et dans l'eau pure crée une accoutumance remarquable dont nous cherchons actuellement le mécanisme.

La toxicité de l'alcool isopropylique est plus grande que celle de l'alcool éthylique. Cette donnée ne doit pas échapper aux hygiénistes à l'heure où une tendance se manifeste de plus en plus en faveur du remplacement de l'éthanol par l'isopropanol dans des produits alimentaires et pharmaceutiques.

Prof. Marcel PAGET,

Paul VALDIGUÏÉ,

A. MESTRE.

(Travail du Laboratoire de Chimie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BIJLSMA (U. G.). *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, 1928, **34**, p. 204-213.
- [2] BORUTTAU (H.). *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1921, **47**, p. 747-748.
- [3] DELEANO (N. T.) et ULLMANN (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, p. 130-136.
- [4] DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ. *Recherches sur la puissance toxique des alcools*, PARIS, DOIN, 1879.
- [5] GRANT (D. H.) et JOHNS (C. O.). *Amer. J. of Pharm.*, 1922, **94**, p. 418-425. — GRANT (D. H.). *J. Lab. Clin. Med.*, 1923, p. 382.
- [6] MACHT (D. I.). *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, 1922, **26**, p. 285-289.
- [7] NICLOUX (M.) et GOSSELIN (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, p. 338-354.
- [8] POLONOVSKI (M.) et LINDENBERG (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **20**, p. 1325-1334.
- [9] RABUTEAU (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1878, **87**, p. 500-502.
- [10] RICHARDSON. *Med. Times and Gazette*, 1871, **2**, p. 371.
- [11] VALDIGUÏÉ (P.) et MESTRE (A.). Société de Chimie biologique, séance du 18 octobre 1941.

Représentation statistique d'un groupe de résultats biochimiques. Quelques exemples.

En 1936, nous avons rappelé (1) comment l'on pouvait évaluer l'approximation obtenue dans le calcul des dosages, lorsque l'on connaissait les limites supérieures des erreurs commises dans les mesures.

Supposons maintenant qu'une méthode de dosage de précision ainsi estimée ait été appliquée à un certain nombre d'échantillons biochimiques prélevés dans des conditions bien définies. Il peut arriver que les différences entre les résultats obtenus ne dépassent pas la limite supérieure de l'erreur absolue qui affecte la méthode de dosage employée. On se trouve alors ramené au cas déjà envisagé : répétition des mesures sur des échantillons pratiquement identiques (§ II du mémoire de 1936).

Mais, en chimie biologique, il faut s'attendre en général à ce que les écarts observés d'un échantillon à un autre soient de beaucoup supérieurs à l'erreur inhérente à la méthode utilisée. Les variations de l'activité chimique du tissu, de l'organisme au moment du prélèvement, les influences antérieures de l'alimentation, d'autres facteurs encore sont causes de *variations individuelles* (2).

Dès lors, on ne peut plus se contenter comme précédemment d'énoncer la moyenne arithmétique des résultats et la précision de la méthode. Il faut aussi rendre compte de l'étendue des écarts d'un échantillon à l'autre, du groupement des résultats autour de leur moyenne. Donner toute la suite des résultats ou seulement la moyenne et les valeurs extrêmes, c'est se montrer peu pratique ou insuffisant. Ce que l'on recherche, c'est une représentation aussi exacte et complète que possible de tout le groupe des résultats, sa caractérisation par quelques chiffres.

C'est là un problème du domaine de la statistique, auquel les spécialistes se sont dès longtemps attachés. Après eux, nous adopterons les procédés qui ont fait leurs preuves (3). Deux paramètres suffisent, la *moyenne arithmétique* et l'*écart type*, à bien décrire un groupe de résultats, dans le cas général. Nous montrerons sur des

1. P. MEUNIER. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, 43, p. 129.

2. Par la répétition des mesures, il s'agit plutôt en fait de saisir une *tendance moyenne* de l'organisme ou du tissu étudié, les variables déterminantes étant prises elles-mêmes dans des *conditions moyennes*.

3. Les méthodes statistiques ont été déjà appliquées fréquemment en pharmacologie. On trouvera par exemple dans ce *Bulletin* (J. RÉGNIER, S. LAMBIN et Et. SZOLLOSY, 1937, 44, p. 81) une revue critique des modes de calculs employés pour déterminer la toxicité des médicaments à partir des *taux de mortalité* dans les lots d'animaux traités.

exemples les prévisions que permet le maniement des paramètres choisis.

Disons tout de suite qu'il n'est pas question de faire de savants calculs, mais plus simplement d'appliquer *sans rigueur inutile* (*) les données du calcul des probabilités, afin d'exploiter le mieux possible les résultats biochimiques, souvent obtenus au prix de grandes difficultés techniques.

Les calculs indispensables peuvent être très simplifiés : la construction préalable du diagramme des fréquences groupées qui apporte les avantages de toute représentation graphique, conduit à une évaluation rapide et suffisante de la moyenne, de l'écart type [2], et peut même être utilisée au (5) calcul du coefficient de corrélation entre deux grandeurs mesurées sur les mêmes échantillons.

I: — DIAGRAMMES DES FRÉQUENCES GROUPEES

Prenons pour exemple les résultats publiés par J. VARANGOT (*C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, p. 1360) relativement aux teneurs en vitamine A du sang de 33 femmes immédiatement après l'accouchement. Groupons les résultats de 20 en 20 U. I. (6) et comptons-les dans chaque groupe. On trouve ainsi :

Résultats compris entre 0 et 20 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	4
Résultats compris entre 20 et 40 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	7
Résultats compris entre 40 et 60 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	9
Résultats compris entre 60 et 80 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	5
Résultats compris entre 80 et 100 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	5
Résultat compris entre 100 et 120 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	1
Résultat compris entre 120 et 140 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	1
Résultat compris entre 140 et 160 U.I. pour 100 cm ³ de plasma . .	1

On représente chaque groupe par un rectangle de hauteur égale à la fréquence groupée. Le contour polygonal de ces rectangles, repré-

4. Une telle rigueur a souvent fait sourire les mathématiciens. On cite volontiers une boutade de LIPPMANN, qui disait : « Tout le monde croit à la validité de la loi de GAUSS ; les expérimentateurs s'imaginent que c'est un théorème de mathématique, les mathématiciens que c'est un résultat expérimental. » On pourra voir, dans [3], un bon accord avec cette loi des résultats obtenus dans le dosage biologique de la vitamine A. Ce cas est sans doute assez rare, mais les formules données pour le calcul de la moyenne et de l'écart type peuvent être appliquées à partir des résultats expérimentaux, même si ceux-ci ne sont pas distribués selon la loi de GAUSS. Les paramètres ainsi calculés conservent une valeur descriptive satisfaisante et permettent encore une prévision raisonnable (R. A. FISHER [1], G. DARMOIS [2]).

5. Dans les conditions restrictives données plus bas (§ V).

6. C'est l'expérience, la connaissance de l'erreur de la méthode aussi, qui dicte le choix de l'intervalle. On peut admettre que celui-ci doit être au moins deux à quatre fois plus grand que l'erreur absolue commise sur chaque résultat. Ici 20 U. I. est de l'ordre de quatre fois cette erreur.

senté sur la figure 1, montre bien la distribution des résultats autour des valeurs les plus fréquentes (7).

II. — CALCUL DE LA MOYENNE ET DE L'ÉCART TYPE

Choisissons d'abord une moyenne provisoire, soit 50 U. I., valeur moyenne de l'intervalle le plus fréquent. On prend alors cette valeur comme nouvelle origine et l'intervalle pour unité (20 U. I.). On affecte ensuite chaque groupe d'une abscisse entière positive ou négative, selon la distance de la valeur moyenne du groupe à la moyenne provisoire.

On effectue enfin les calculs indiqués dans les deux dernières colonnes du tableau ci-dessous.

On calcule ainsi que la moyenne

vraie se trouve à $\varepsilon = +\frac{12}{34} = +0,36$ intervalle de la moyenne provisoire (6), soit $20 \times 0,36 = 7,2$ U. I. La moyenne vraie x_0 a donc pour valeur :

$$50 + 7,2 = 57,2 \text{ U. I.}$$

Le carré moyen des distances à la moyenne vraie σ^2 est égal au

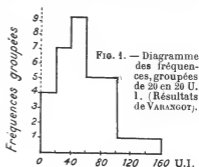


FIG. 1. — Diagramme des fréquences groupées de 20 en 20 U. I. (Résultats de VARANGOT).

INTERVALLES	FRÉQUENCES groupées	ABSCISSES des groupes	PRODUIT de l'abscisse par la fréquence correspondante	PRODUIT du carré de l'abscisse par la fréquence correspondante
0 à 20 U. I. . . .	4	-2	- 8	16
20 à 40 U. I. . . .	7	-1	- 7	7
40 à 60 U. I. . . .	9	0	0	0
60 à 80 U. I. . . .	5	+1	+ 5	5
80 à 100 U. I. . . .	5	+2	+10	20
100 à 120 U. I. . . .	1	+3	+ 3	9
120 à 140 U. I. . . .	1	+4	+ 4	16
140 à 160 U. I. . . .	1	+5	+ 5	25
Somme algébrique des deux dernières colonnes .			+ 12	98

7. On remarquera que l'écart type calculé plus loin ne rend pas compte de la symétrie plus ou moins grande de la distribution des résultats autour de la moyenne.

8. La somme algébrique des produits des fréquences par les abscisses relatives à la moyenne vraie doit être nulle.

carré moyen ⁽⁹⁾ des distances à la moyenne provisoire, ici $\frac{98}{32}$ diminué de ϵ^2 [ici 0,13 intervalle ⁽¹⁰⁾] et de 0,08 ⁽¹¹⁾.

$$\sigma^2 = 3,05 - 0,13 - 0,08 = 2,84$$

et

$$\sigma = 1,68 \text{ intervalle, soit } 1,68 \times 20 = 33,6 \text{ U. I.}$$

III. — SIGNIFICATION DE LA MOYENNE OBTENUE

Il est bien évident que si l'on s'était adressé à d'autres échantillons, les résultats auraient conduit à des valeurs différentes pour la moyenne arithmétique x_0 et l'écart type σ . *Quels écarts peut-on raisonnablement prévoir entre les valeurs obtenues pour x_0 et σ , au cours de deux enquêtes aussi identiques que possible ?*

C'est la quantité

$$\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \text{ici} \quad \frac{33,6}{\sqrt{33}} = 5,7 \text{ U. I.}$$

qu'il faut considérer ⁽¹²⁾. La probabilité de trouver un écart ($x'_0 - x_0$) est donnée par

$$t = \frac{x'_0 - x_0}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

et la probabilité de t a été calculée par FISHER [4] pour un petit nombre n d'épreuves ⁽¹³⁾.

Sur la figure 2, construite à l'aide des tables de FISHER, on lira que pour une trentaine d'épreuves, on a environ 5 chances sur 100 de trouver t égal à 2, mais moins de 1 chance sur 100 de voir t atteindre 3.

Quels que soient les échantillons choisis, la moyenne serait donc pratiquement toujours comprise entre $57 - (3 \times 5,7)$ et $57 + (3 \times 5,7)$, c'est-à-dire entre 40 et 74 U. I. pour 100 cm³ de plasma ⁽¹⁴⁾.

9. Lorsque le nombre d'épreuves n , ici 33, est notablement inférieur à 100, il est d'usage de diviser la somme des carrés, ici 98, par $n-1$ et non par n .

10. Pour ramener le carré moyen à sa véritable origine, il faut retrancher le carré de la différence des abscisses ⁽⁴⁾.

11. Correction fixe, correspondant au fait que l'on attribue à chaque résultat la valeur moyenne du groupe auquel il appartient (G. DARMOIS [2]).

12. Cette quantité est communément nommée erreur-standard (*standard error* des auteurs anglo-saxons).

13. De même pour l'écart type, la probabilité de trouver σ' au lieu de σ , est donnée par

$$t = \frac{\sigma' - \sigma}{\frac{\sigma}{\sqrt{2n}}}$$

14. C'est ce que l'on peut encore exprimer en disant que la moyenne générale X_0 de toute la population est éloignée de la moyenne expérimentale x_0 d'une distance positive ou négative qui ne dépassera pas très probablement en valeur absolue

$$3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

IV. — COMPARAISON DE DEUX MOYENNES

En même temps que se poursuivaient les déterminations de VARANGOT, RAOUL et GOUNELLE (15) trouvaient chez 21 femmes normales prises au hasard dans Paris et examinées par l'Institut d'Hygiène une teneur moyenne en vitamine A de 117 U. I. pour 100 cm³ de plasma, avec un écart type de 43,6 U. I. (résultats inédits, mai-juillet 1941).

Pour comparer ces données avec les précédentes, relatives aux femmes venant d'accoucher, nous calculerons avec FISHER (16) [1]

$$t = \frac{x'_0 - x_0}{s}$$

avec

$$s = \sqrt{\frac{\sigma'^2}{n_1 + 1} + \frac{\sigma^2}{n_2 + 1}}$$

où x'_0 et x_0 sont les deux moyennes arithmétiques, σ et σ' les écarts types correspondant et n_1 et n_2 les nombres respectifs d'épreuves.

Ici

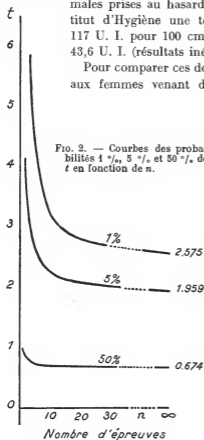
$$\begin{aligned} x_0 &= 57 \\ x'_0 &= 117 \\ \sigma_2 &= 1.089 \\ \sigma'_2 &= 1.900 \\ n_2 + 1 &= 22 \\ n_1 + 1 &= 34 \end{aligned}$$

ce qui donne pour s ,

$$\sqrt{\frac{1.900}{34} + \frac{1.089}{22}} = \sqrt{105} = 10,2$$

et

$$t = \frac{117 - 57}{10,2} = 5,9.$$



Sur la figure 2, le point correspondant à cette valeur de t pour une abscisse, $n = n_1 + n_2$, soit $33 + 21 = 54$, se place très au-dessus de la courbe des probabilités de 0,01. La différence entre les deux

15. Nous sommes heureux de les remercier ici des précieux renseignements qu'ils nous ont aimablement communiqués.

16. En réalité, le calcul correct exigerait la multiplication de notre expression de t par le facteur

$$\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 + 2}}$$

La simplification adoptée ici relativement à la formule de FISHER ne majore t que de quantités inférieures à 0,10 dès que $n_1 + n_2$ dépasse 20.

moyennes considérées est tout à fait significative (17). On dira donc que l'abaissement de la teneur en vitamine A du plasma observé chez les femmes venant d'accoucher n'est pas le fait du hasard dans les expériences analysées ici.

V. — LE COEFFICIENT DE CORRÉLATION

Reprenons l'exemple de VARANGOT, déjà cité. En regard de la teneur en vitamine A de chaque plasma étudié, on trouve la teneur en carotène. Après avoir groupé de 20 en 20 γ les taux de carotène par 100 cm^3 , et choisi une moyenne provisoire, 50 γ , on calcule comme précédemment la moyenne vraie, 52 γ , et l'écart type, 34 γ . On peut se demander si les teneurs de ces deux constituants sanguins sont complètement indépendantes, ou au contraire si la connaissance de l'une apporte quelque renseignement sur l'autre. Autrement dit, la teneur en carotène du sang étant fixée, est-il permis d'assigner des limites aux variations possibles de la vitamine A ?

Pour répondre avec sûreté à cette question, le mieux est sans doute de calculer le coefficient de corrélation. Ce calcul exige, outre la détermination des moyennes et des écarts types, les opérations représentées dans le tableau ci-dessous, dont les deux premières colonnes (de gauche) représentent le classement des résultats relativement aux moyennes provisoires, classement déjà utilisé pour l'évaluation des moyennes vraies et des écarts types.

ABSCISSE DU GROUPE de chaque résultat par rapport à la moyenne provisoire		PRODUIT des abscisses correspondantes	ABSCISSE DU GROUPE de chaque résultat par rapport à la moyenne provisoire		PRODUIT des abscisses correspondantes
pour le carotène	pour la vitamine A		pour le carotène	pour la vitamine A	
+4	+5	+ 5	-2	-2	+ 4
+4	+4	+16	+1	+1	+ 1
+3	+3	+ 9	-1	0	0
0	+1	0	0	0	0
0	+2	0	-2	-2	+ 4
0	+2	0	-2	-1	+ 2
+1	+2	+ 2	+2	0	0
+2	+2	+ 4	0	-1	0
+2	+2	+ 4	-2	-2	+ 4
-1	-1	+ 1	-2	+1	- 2
-1	0	0	-1	0	0
-2	-1	+ 2	0	-1	0
0	-1	0	+5	+1	+ 5
-1	0	0	0	0	0
-1	0	0	+2	0	0
-2	-2	+ 4	0	-1	0
-1	+1	- 1			

Somme algébrique des produits des abscisses : + 64.

17. Il est d'usage de considérer comme significative la différence entre deux moyennes lorsque le point représentant t en fonction de $n = n_1 + n_2$ sur la

Le produit moyen est

$$\frac{64}{33} = 1,94.$$

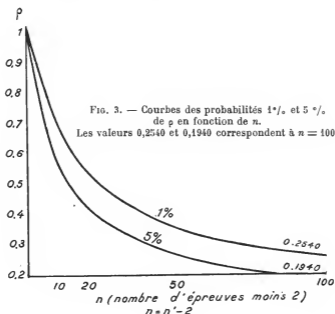
Le coefficient de corrélation cherché ρ est égal au quotient du produit moyen par le produit des écarts types, ici 1,68 et 1,70 intervalle, respectivement pour la vitamine A et le carotène.

On a donc (18) :

$$\rho = \frac{1,94}{1,68 \times 1,70}$$

$$\rho = 0,66.$$

En nous reportant à la figure 3, nous trouvons (19) que cette



valeur de ρ est, pour 33 épreuves, très significative, le point figuratif étant très au-dessus de la courbe des probabilités 1%.

Il y a donc une liaison très forte et de même sens entre les

figure 2 est situé au-dessus de la courbe supérieure définissant la probabilité de 0,01. Mais on pourra admettre que dans la région comprise entre 0,05 et 0,01, cette différence est déjà significative. (Voir [4].)

18. Le calcul simplifié de ρ que nous avons effectué ici n'est légitime que si les écarts types sont supérieurs à un intervalle et les distances ε des moyennes vraies aux moyennes provisoires de l'ordre de quelques dixièmes d'intervalle seulement, comme dans l'exemple choisi.

19. Au-dessous de la courbe de probabilité 5%, il est prudent de ne rien affirmer relativement à une liaison probable des variables envisagées.

teneurs en vitamine A et en carotène du sang ⁽²⁰⁾. Ce fait s'explique aisément puisqu'une portion importante de la première provient du carotène ingéré, et que le taux sanguin de ce dernier reflète lui-même cet apport alimentaire.

PAUL MEUNIER,

Docteur ès sciences,

Pharmacien,

Assistant à la Faculté des Sciences.

(Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

- [1] R. A. FISHER. *Statistical Methods for Research Workers*, 1 vol. Oliver Boyd and Co, London, 1932 (nouv. édition 1936).
- [2] G. DARMOIS. *Statistique et applications*, 1 vol. 200 pages. Arm. Colin, Paris, 1934.
- [3] COWARD (Miss). *Biological Standardisation of Vitamins*, 1 vol. 227 pages, London, 1938, chap. VIII.
- [4] E. J. BIRWOOD. *Directives pour les enquêtes sur la nutrition des populations*. 1 vol., Genève, 1939, chap. XII.

Sur la coloration des feuilles de buis.

Vers l'automne, sur les flancs arides des montagnes calcaires, on peut constater le remplacement de la teinte verte des végétaux par une coloration automnale. Ce phénomène, chose curieuse, se manifeste particulièrement sur les buis, dont les feuilles prennent une coloration rouge.

La cause de cette modification assez brutale est attribuée aux variations de la température diurne et nocturne, et de fait, on peut remarquer que l'apparition de la pigmentation rouge se produit de préférence après des journées ensoleillées auxquelles succèdent des nuits froides.

Quant au mécanisme de cette transformation, il n'a pas été étudié et il faut avouer qu'il est difficile d'en donner une explication exacte tant que la composition chimique des feuilles de buis ne sera pas connue.

Dans une très courte note CHODAT ⁽¹⁾, qui avait déjà remarqué que

20. Si ρ est négatif, c'est que l'une des variables croît lorsque l'autre décroît. Les variations de ρ sont comprises entre -1 et $+1$.

1. CHODAT et C. BERNARD. Sur la coloration des feuilles de buis. Bibliothèque universelle. *Archives des Sciences physiques et naturelles de Genève*, 105^e année, 1900, 9, p. 488-489 (*Compte rendu de la Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève*, séance du 15 mars 1900).

dans les endroits secs, rocailleux et sablonneux, les feuilles de buis prenaient une vive coloration rouge-orange, indique seulement que ce fait est dû à une modification des chromatophores qui, de verts, deviennent rouge-carotte.

Cette remarque laisserait supposer, soit que la chlorophylle disparaît en laissant apparaître un pigment caroténoïde qu'elle masquait, soit que la chlorophylle se transforme elle-même en un pigment rouge.

On pourrait également penser qu'il s'agit d'une transformation analogue à celle qui se produit dans certaines plantes à la suite des phénomènes de gel dont l'étude a été faite par GUIGNARD (2), MIRANDE, HECKEL.

Les écarts brusques de température amèneraient une modification dans le statisme cellulaire et une plasmolyse se produisant mettrait en contact un hétéroside avec des hydrolases et des oxydases agissant consécutivement ou simultanément, pour donner naissance à un pigment assez intense pour masquer la chlorophylle.

Phénomène d'ailleurs analogue à celui que l'on constate sur les feuilles d'*Aucubà* qui, dans certaines conditions naturelles ou expérimentales, deviennent noires. Il y a dans ce cas dédoublement de l'aucuboside et oxydation de l'aucubigénine en un produit noir encore inconnu.

C'est une théorie du même ordre qu'a soutenue Miss WHELDALÉ qui fait dériver certains pigments anthocyaniques du dédoublement d'un hétéroside en sucre et chromogène, avec oxydation ultérieure de ce dernier.

Selon cette hypothèse, ce serait donc par une action traumatique que se produiraient ces colorations. Il y aurait une rupture de l'équilibre cellulaire permettant des réactions biochimiques d'hydrolyse et d'oxydation qui, dans une cellule vivante normale, ne peuvent se produire, soit que les ferments et les substances labiles ne soient pas réparties dans les mêmes cellules, soit que, coexistant dans une même cellule, ils ne puissent réagir les uns sur les autres pour des causes qui nous échappent encore (soit peut-être présence des uns dans les vacuoles, des autres dans les plastes, soit localisation dans des plastes ou dans des vacuoles différents).

Sans vouloir préjuger du bien-fondé de l'une ou l'autre de ces hypothèses, nous nous contentons d'apporter aujourd'hui deux faits qui montrent bien que ces modifications de couleur se produisent à la suite de traumatismes qui modifient l'état des cellules. Ce sont les phénomènes de coloration rouge qui apparaissent sur les feuilles

2. GUIGNARD. Influence de l'anesthésie et du gel sur le dédoublement de certains glucosides chez les plantes. *C. R. Ac. Sc.*, 1909, 149, p. 91-93.

de buis, d'une part à la suite de l'attaque par un champignon parasite, et d'autre part sous l'action plus brutale du feu.

L'été, alors que les variations de température diurne et nocturne ne sont pas excessives, on remarque cependant sur les buis poussant aux flancs des montagnes calcaires la présence d'un certain nombre de feuilles qui possèdent la coloration automnale.

Lorsqu'on examine avec soin toutes ces feuilles, on constate qu'elles sont parasitées par un champignon. On trouve sur la face supérieure de petites taches brunâtres qui sont les emplacements où le champignon émet ses spores. Au début, lorsque les taches sont petites, la coloration de la feuille reste verte avec une zone rougeâtre autour de ces points noirs ; puis, par la suite, la coloration rouge-orange envahit peu à peu une grande partie de la feuille.

Ce champignon est le *Puccinia Buzi* D.C. dont on trouve une description dans Ed. FISCHER (3) et surtout dans SYDOW (4) avec une très nombreuse bibliographie.

Au printemps, les téléospores du champignon germent et les basidiospores qui prennent alors naissance infectent les feuilles qui sont encore vertes et dans lesquelles le mycélium se développe lentement. Au cours de l'été et de l'automne, le point d'infection s'élargit de plus en plus, en même temps qu'apparaissent des modifications dans la structure de la feuille (allongement et développement du tissu palissadique, accroissement du tissu lacuneux). A la fin de l'automne et en hiver, les téléospores se forment et éclosent. Il y a donc autoécie.

Les deux feuilles isolées de la planche montrent deux stades du développement parasitaire avec l'extension progressive de la zone traumatisée et colorée en rouge.

L'exemple suivant est peut-être encore plus démonstratif.

Dans les Pyrénées, très souvent, les bergers allument des feux de montagne pour détruire les arbrisseaux : genévriers, buis, etc., et faire apparaître un maigre pâturage à l'endroit ainsi dévasté. C'est au pourtour d'une de ces plages brûlées que nous avons cueilli, parmi les nombreux exemples que nous avons sous les yeux, le rameau de buis représenté sur la figure et dont une feuille est reproduite agrandie.

Il est facile de voir que la flamme est venue lécher le bord des feuilles puisque leur pourtour est légèrement calciné. La teinte automnale est aussitôt apparue et elle va en se dégradant à mesure que l'on s'éloigne des points où la chaleur a surtout fait sentir son action. Sur l'arbuste, toutes les feuilles situées du côté opposé au feu étaient intactes et colorées en vert.

3. Ed. FISCHER. *Die Uredinen der Schweiz*, 1904, p. 316-317.

4. SYDOW. *Monographia uredinaearum*, 1904, vol. I, p. 453-454.



E. J. LIERRES, pinx.

BOUAN, repr.

PL. I. — Feuille de Buis parasitée par le *Puccinia Buxi* D. C. et feuilles de Buis, léchées par les flammes, montrant les unes et les autres l'apparition des couleurs automnales.

Il est évident que le feu a joué dans ce cas un rôle primordial dans l'apparition de la pigmentation rouge. Sous l'action de la chaleur, il y a eu un déséquilibre cellulaire, des réactions secondaires se sont produites qui ont abouti finalement à la production de la coloration rouge-orange de la feuille.

Nous avons essayé de reproduire ce phénomène soit en anesthésiant des feuilles avec du chlorure d'éthyle ou du chloroforme, soit en les piquant avec une aiguille trempée dans un acide. Les résultats furent négatifs. Il est d'ailleurs très difficile de graduer la quantité d'anesthésique ou la force de l'acide à employer pour ne provoquer que l'apparition du pigment rouge et ne pas entraîner la mort des cellules.

André GORIS,

Pharmacien-chef de l'Hôpital Bretonneau,
Paris.

Nouvelles recherches sur le « séoulou » (*Holarrhena africana* A. DC.).

En 1938, dans une note préliminaire [18], nous avons déjà attiré l'attention sur l'écorce, riche en alcaloïdes, de la racine d'une plante provenant de l'Afrique occidentale française et dite « séoulou » (en ouolof). Cette racine avait été récoltée, aux environs de Dakar, en 1935, par le regretté Pharmacien Colonel LAFFITTE, chargé de la Mission d'études sur la Pharmacopée indigène en A. O. F. Grâce à de nouveaux échantillons botaniques reçus par la suite et avec l'aide de M. le professeur A. CHEVALIER, membre de l'Institut, la plante fut identifiée à l'*Holarrhena africana* A. DC. Suivant les régions et les dialectes, elle est dénommée *séoulou* (ouolof), *tiariko* (mandingue), *n'damma* ou *indamma* (foulla), *fou-fou* ou *non-fon* (bambara), *yélé* (soussou), *kouna sana* (malinké).

D'après divers auteurs (POBÉGUIN [4], A. CHEVALIER [8], HUTCHINSON et DALZIEL [10]), il s'agit d'un arbuste ou d'un arbre moyen, de 5 à 10 mètres de haut (quelquefois 15) et pouvant atteindre 0 m.,80 de diamètre. Cette espèce est très répandue en A. O. F. ; d'après AUBRÉVILLE [16], c'est un arbuste en terrain très sec : au Sénégal, au Soudan, sur les plateaux du Fouta-Djalon, et un arbre moyen dans la zone forestière humide de la Côte d'Ivoire. On trouve également en Afrique occidentale une autre espèce très voisine, ne différant de la précédente que par les caractères floraux, l'*Holarrhena*

Wulfsbergii Stapf, chez laquelle le tube de la corolle est glabre (tandis qu'il est pubescent chez l'*H. africana* A. DC.) ; mais l'aire de dispersion de cette espèce est différente : elle s'étend du Dahomey et de la Nigeria jusqu'au Tchad et au Congo.

Les feuilles, opposées, sont entières, lancéolées, acuminées au sommet, arrondies à la base, de 8 à 15 cm. de longueur sur 6 à 8 cm. de largeur. Elles sont membraneuses, vert clair, généralement pubescentes à la face inférieure ; on distingue 8 à 12 paires de nervures latérales très arquées ; le pétiole est très réduit (4 à 5 mm.).

Les fleurs, blanches, sont groupées en corymbe, les inflorescences étant terminales ou axillaires. Le calice, pubescent, est constitué par 5 sépales lancéolés, de petite taille (3 mm. de long) ; les 5 pétales sont soudés en un tube, finement pubescent, de 6 à 8 mm. Les 5 étamines sont insérées à la base de la corolle, le filet est très court (0 mm.,5).

L'ovaire comporte deux carpelles libres, multiovulés, à style court et à stigmathe ovoïde. Le fruit est représenté par deux follicules minces, parallèles, brun noir, pouvant atteindre 40 et même 50 cm. Les graines, fusiformes, aplaties, brun clair, d'environ 10 mm. de longueur, portent une touffe de longs poils soyeux formant parachute. Pour les échantillons qui étaient en notre possession, elles pesaient en moyenne 15 milligr.

Les écorces de tige se présentent sous forme de petits fragments aplatis, de 1 à 2 cm. de largeur, de longueur variable, épais de 2 à 4 mm., à surface externe blanc grisâtre, face interne striée longitudinalement, de couleur jaune clair. Les écorces de racine ont un aspect à peu près analogue, mais la surface externe est plus rugueuse et brun noirâtre. La saveur est très amère et astringente.

L'aspect histologique a déjà été décrit sommairement par nous en 1938 [48]. La racine et la tige ont une structure normale d'Apocynacée, avec fibres péryclicques cellulósiques, laticifères dans le liber normal et le tissu criblé pérимédullaire. L'écorce de tige âgée, limitée extérieurement par un suber continu à cellules irrégulières, est caractérisée surtout par 4 à 5 bandes scléreuses, concentriques et presque ininterrompues, composées de fibres et de grosses cellules scléreuses finement canaliculées. L'écorce de racine ne contient que quelques flots de fibres dans des cônes libériens assez allongés et quelques cellules scléreuses dans le parenchyme cortical.

Dans la feuille, le système libéro-ligneux présente la forme d'un V dont les deux extrémités supérieures sont réunies par un amas de fibres ; cet organe est surtout remarquable par la présence, sur les deux épidermes, mais principalement à l'épiderme inférieur, de nombreux poils tecteurs droits, pluricellulaires.

Au point de vue chimique, si une espèce des Indes, l'*Holarrhena*

antidysenterica R. Br., connue sous les noms de *conessie*, *kurchi*, *lettok*, a fait l'objet de nombreux travaux, ayant abouti à l'extraction de nombreux alcaloïdes ⁽¹⁾, l'*Holarrhena africana* est beaucoup moins bien connu. Des écorces de la tige, POLSTORFF et SCHIRMER [3] ont extrait 0,1 % environ d'un alcaloïde cristallisé qui fut identifié à la conessine déjà obtenue par HAINES [4] en 1858 de l'écorce et par STENHOUSE [2] en 1864 des graines d'*Holarrhena antidysenterica*.

En 1918, ULRICI [5] annonçait avoir isolé, en dehors de la conessine, une base voisine qu'il nomma *homoconessine*, mais peu après, GIEMSA et HALBERKANN [6] ont montré que cette homoconessine n'était autre que de la conessine, celle-ci pouvant cristalliser sous des formes différentes (tablettes rectangulaires ou aiguilles).

En 1938, nous avons établi que des écorces de racine, provenant de la région Dakar-Thiès, contenaient près de 2 % d'alcaloïdes bruts. Ceux-ci sont constitués en majeure partie (environ 50 %) par un alcaloïde, soluble dans l'éther de pétrole, donnant un oxalate et un tartrate insolubles dans l'alcool fort, cristallisant en tablettes dans l'acétone, pF = 126° (chlorhydrate, pF = 328° ; picrate, pF = 222-224°) qui a été identifié à la conessine, base tertiaire, non oxygénée C₂₄H₄₀N₂. Celle-ci est accompagnée de petites quantités d'autres alcaloïdes, dont deux ont été isolés par nous à l'état cristallisé :

Une base insoluble dans l'éther de pétrole, cristallisant dans l'éther (pF = 216-218°) [picrate, pF = 308°], se rapprochant, par son mode de préparation et ses caractères de solubilité, de l'holarrhénine (pF = 197-198°), isolée en 1919 par PYMAN [7] de l'*Holarrhena congolensis* Stapf, de la kurchicine (pF = 175°) de GHOSH [9] et de l'holarrhine (pF = 240° ; picrate, pF = 320°) de SIDDIQUI [12], provenant toutes deux de l'*Holarrhena antidysenterica* ;

Une autre base, soluble dans l'éther de pétrole, y précipitant par passage d'un courant de gaz carbonique, cristallisant dans l'éther acétique (pF = 90-92°) [iodhydrate, pF = 296° ; picrate, pF = 172°] vraisemblablement identique à la conessimine (pF = 92° ; iodhydrate, pF = 308° ; picrate, pF = 172°) de SIDDIQUI [12] et voisine de la kurchine (pF = 75°) [conessimine impure ?] de GHOSH [9].

La composition chimique de l'écorce de racine de séoulou semble donc tout à fait analogue à celle de l'écorce de conessie des Indes.

Ayant eu par la suite à notre disposition d'autres échantillons (écorces de racine, de tige, feuilles, graines) d'*Holarrhena africana* et de provenance diverse (Casamance, Soudan, Guinée), de nouvelles recherches ont été effectuées, en particulier sur les écorces de tige. Tout d'abord a été mise au point une méthode d'évaluation des

1. Il semble bien que, suivant les auteurs, certains de ces alcaloïdes, ont été décrits successivement sous des noms différents.

alcaloïdes totaux. Après quelques tâtonnements, voici la technique adoptée :

25 gr. de drogue pulvérisée sont imbibés de 5 cm³ d'ammoniaque au demi, puis on laisse macérer pendant douze heures dans 100 cm³ de mélange éthero-chloroformique (éther, 4 volumes ; chloroforme, 1 volume). Le filtrat est épuisé à trois reprises par 20, 15 et 10 cm³ d'acide chlorhydrique environ Normal ; après alcalinisation par l'ammoniaque, les liqueurs aqueuses sont traitées par 20 cm³, puis 15 cm³ d'éther-chloroforme, ce mélange est desséché sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporé dans un cristalliseur taré. On peut également évaluer approximativement la teneur en conessine, en dissolvant le résidu dans le minimum d'alcool et ajoutant P. E. d'alcool oxalique à saturation, bouillant. Après refroidissement, le précipité est recueilli, séché et pesé (1 gr. d'oxalate acide correspond à 0 gr.,66 de conessine).

Quelques essais ont également été tentés par la méthode au silicotungstate (précipitation à froid en présence de ClH environ Normal, après épuisement par éther-chloroforme en milieu alcalin comme précédemment). Mais en adoptant le coefficient 0,25, déterminé expérimentalement avec de la conessine pure, et correspondant à un silicotungstate de formule : $12 \text{ WO}_3, \text{ SiO}_2 \cdot 2 \text{ OH}_2, 2 (\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2) \cdot n \text{ OH}_2$, on obtient, suivant l'organe envisagé, des chiffres (exprimés en conessine) tantôt plus faibles (cas des écorces de racine et de tige), tantôt plus élevés (cas des graines) que ceux fournis par la méthode indiquée ci-dessus. Etant donné ces anomalies, dues à la complexité du milieu (présence d'alcaloïdes autres que la conessine et peut-être aussi d'impuretés précipitant par l'acide silicotungstique), la méthode pondérale, d'ailleurs plus simple, semble préférable.

Voici les résultats obtenus :

	ALCALOÏDES DES TOTAUX POUR 100 GR. DE PLANTES SÈCHE :					
	écorce de racine	écorce de tige	jeunes rameaux	portion centrale Apr. écorçage.	graines	feuilles
Séoulou de Dakar-Thiès .	2,45	1,65	»	»	»	»
Nonfon du Soudan. . . .	1,85	1,55	»	»	»	0,35
N'damma de Fouta-Djalou.	1,65	0,85	»	»	»	»
Tiariko de Casamance .	»	0,65 (1)	0,35	0,25	0,45	0,30

1. Echantillon très jeune.

Pour un même organe, la teneur est donc variable suivant l'âge

de l'échantillon et le lieu de la récolte. Ces résultats sont encore trop fragmentaires pour qu'on puisse fixer les conditions optima de récolte ; néanmoins, on constate que les écorces de racine sont les plus riches ; viennent ensuite les écorces de tige (qui, en raison de la commodité de leur obtention, peuvent constituer une excellente matière première pour l'obtention des alcaloïdes), les graines et les feuilles. Pour ce qui est des tiges, la faible teneur de la portion centrale justifie l'emploi des seules écorces. Enfin, il semble qu'en moyenne la teneur en alcaloïdes soit comparable à celle de l'*Holarrhena antidyenterica* des Indes. Tandis que les chiffres indiqués par GHOSE [9] et SIDDIQUI [42] pour les écorces de tige varient de 1,2 % à 1,8 %, un dosage effectué par nous sur des graines de conessie, provenant du Musée de Matière médicale a révélé une teneur de 0,51 %.

Aux écorces de tige ont été appliquées les méthodes d'extraction déjà utilisées par nous dans le cas des écorces de racine : 1° lixiviation à l'alcool ammoniacal, concentration et acidification, puis épuisement au chloroforme avec alcalinisation par l'ammoniaque ; 2° épuisement direct par le mélange éthéro-chloroformique après imbibition d'ammoniaque au demi, concentration, épuisement à l'acide chlorhydrique, puis alcalinisation et reprise par l'éther-chloroforme ; 3° épuisement comme précédemment, puis passage d'un courant de gaz chlorhydrique pour précipiter les alcaloïdes totaux ; 4° percolation par de l'alcool seul ou additionné d'acide chlorhydrique, ou encore par de l'acide chlorhydrique dilué, concentration sous pression réduite, puis épuisement par l'éther-chloroforme en milieu ammoniacal, comme en 2°. Ce sont les deux premières méthodes qui ont donné les meilleurs résultats ; suivant les échantillons, les rendements en alcaloïdes bruts ont varié de 8 à 15 ‰.

Quant à la séparation des alcaloïdes, elle a été effectuée à peu près de la même façon que pour les racines [48].

Les alcaloïdes totaux dissous dans le minimum d'alcool à 95° ont été traités soit par l'alcool saturé d'acide oxalique, soit par l'alcool tartrique bouillant ; par refroidissement, une partie des alcaloïdes précipite à l'état d'oxalates ou de tartrates. Ceux-ci, dissous dans l'eau chaude, sont traités par la soude et l'éther de pétrole ; ce dernier, par évaporation, abandonne une masse cristalline qui est purifiée au moyen de l'acétone. On obtient ainsi une substance cristallisant en petites tablettes de $pF = 125^\circ$ (bloc MAQUENNE) ; picrate, $pF = 220^\circ$ (α_D [alcool] = $+19^\circ 2$), qui est la conessine (rendement 4 à 7 ‰, soit 40 à 50 % des alcaloïdes totaux), puis par épuisement ultérieur à l'éther, en milieu ammoniacal, on peut obtenir une deuxième base, donnant un sulfate peu soluble dans l'eau, cristal-

lisant dans l'éther acétique (pF = 185°), qui est à rapprocher de l'holarrhénine (pF = 197-198°) de PYMAN [7] et de l'holarrhimine (pF = 183°) de SIDDIQUI [42] (rendement 0,10 à 0,15 %₁₀₀).

Les eaux-mères, après séparation des oxalates, ont été évaporées pour chasser l'alcool, alcalinisées par la soude et épuisées par l'éther de pétrole. Par passage de gaz carbonique dans ce solvant, a pu être précipitée une nouvelle substance alcaloïdique, à caractère secondaire (dérivé nitrosé) cristallisant dans l'éther acétique [pF = 90°] (iodhydrate [cristallise dans l'eau] pF = 298° ; picrate [obtenu en milieu aqueux], pF = 172°), vraisemblablement identique à la conessimine C₂₅H₃₈N₂ (pF = 92° ; iodhydrate, pF = 308° ; picrate, pF = 172°) de SIDDIQUI [42] (rendement 0,30 à 0,40 %₁₀₀).

En dehors d'un alcaloïde principal, la conessine, les écorces de séoulou contiennent donc, mais en plus petite quantité, au moins deux autres alcaloïdes. Il est possible d'ailleurs que, comme dans le cas de l'écorce de conessie [45], il se trouve des traces d'autres alcaloïdes dans les eaux-mères.

La composition chimique des écorces de tige de séoulou est comparable, tout au moins qualitativement, à celle des écorces de racine ; elle est également à rapprocher de celle des écorces de conessie. Comme celles-ci, elles peuvent constituer une matière première abondante pour l'extraction de la conessine.

3° *Au point de vue pharmacodynamique*, le séoulou avait été signalé par le Pharmacien Colonel LAFFITTE uniquement comme diurétique. Quelques essais effectués par nous sur le cobaye et le chien, en 1938 [48], avaient permis de mettre en évidence la faible toxicité des préparations de racines, ainsi que leur action déprimante sur la pression artérielle ; ce n'est qu'à forte dose (0,02 à 0,03 d'alcaloïdes totaux par kilogramme et par voie intraveineuse) qu'on observe des signes d'intoxication cardiaque (arythmie, dissociation auriculo-ventriculaire). D'autre part, ont été signalées dans cette même note une action hypothermisante chez le cobaye et surtout une très forte toxicité vis-à-vis des Paramécies. Nous basant sur ces expériences et aussi sur l'analogie de composition chimique avec l'*Holarrhena antidysenterica*, l'emploi de cette drogue comme antidysentérique et fébrifuge fut proposé et des échantillons d'alcaloïdes pour essais cliniques ou expérimentaux furent envoyés à Dakar et à Kindia (Guinée) ; les événements de 1939-1940 ont malheureusement retardé ces expériences.

L'*Holarrhena antidysenterica* est, en effet, très employé aux Indes contre le paludisme et surtout contre la dysenterie amibienne. Voici d'ailleurs, en grande partie d'après СНОРА [43], la posologie de cette drogue et de ses alcaloïdes :

a) Par voie buccale :

	DOSE MOYENNE par jour
Poudre (écorce de tige titrant environ 12 % ₁₀₀ d'alcaloïdes totaux).	3 gr.
Extrait fluide.	5 cm ³ .
Chlorhydrates totaux	0 gr., 25 à 0 gr., 50
Chlorhydrate de conessine.	0 gr., 25 à 0 gr., 50

b) Par voie sous-cutanée (peut provoquer quelques escharres) :

Chlorhydrates totaux ou chlorhydrate de conessine (en solution à 1 % ₁₀₀).	0 gr., 10 à 0 gr., 15
---	-----------------------

c) Par voie intramusculaire (injection légèrement douloureuse) :

Chlorhydrates totaux ou chlorhydrate de conessine.	0 gr., 05 à 0 gr., 10
---	-----------------------

d) Par voie intraveineuse :

Chlorhydrate de conessine	0 gr., 03 à 0 gr., 06
-------------------------------------	-----------------------

Le traitement peut être continué pendant dix à quinze jours sans crainte d'accumulation. D'après quelques essais personnels, il semble que le séoulou puisse être employé à des doses sensiblement égales.

L'écorce de tige de séoulou peut également constituer une bonne matière première pour l'extraction de la conessine, alcaloïde susceptible de remplacer, dans certains cas, l'émétine.

Très active vis-à-vis des amibes [BROWN, CHOPRA] (plus active d'ailleurs que les autres alcaloïdes retirés des *Holarrhena*, WHITE [14], БАКШ [17]), moins toxique pour l'homme, la conessine est moins irritante, elle s'élimine mieux, elle est dénuée d'effet émétique. Elle possède également la propriété d'entraver le développement du bacille de KOCH *in vitro* (MEISSNER et HESSE [11]).

En résumé, l'*Holarrhena africana*, arbuste abondant dans nos possessions d'A. O. F., riche en alcaloïdes, de composition analogue à celle de l'*Holarrhena antidysenterica* de l'Inde, mériterait d'être employé en thérapeutique, en particulier dans les amibiases. La conessine, alcaloïde principal, qu'on peut extraire avec un bon rendement des écorces de racine ou de tige, pourrait être, semble-t-il, un succédané intéressant de l'émétine.

R. PARIS,

Docteur ès sciences,
Chef de travaux à la Faculté de Pharmacie.

(Laboratoire des Matières premières végétales des Pays chauds
et Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie
de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HAINES (R.). Notes on Conessine, *alias* Wrightine. *Trans. of medical and physical Soc. Bombay*, 1858, 4, p. 28 et *Pharm. Journ.*, 1865, (2), 6, p. 432.
- [2] STENROUSE (J.). *Pharm. Journ.*, 1864, (2), 5, p. 493 (d'après POLSTORFF et SCHIRMER).
- [3] POLSTORFF (K.) et SCHIRMER (P.). Ueber Conessin. *Ber. d. deuts. chem. Gesell.*, 1886, 19, p. 78-85 et 1682-1685.
- [4] POBÉGUIN (H.). Essai sur la Flore de la Guinée française. Paris, A. Challamel, édit., 1906.
- [5] ULRICI (F.). Ein Beitrag zur Kenntniss der Conessins. *Archiv d. Pharm.*, 1918, 256, p. 57.
- [6] GIEMSA (G.) et HALBERKANN (J.). Ueber Conessin. *Archiv d. Pharm.*, 1918, 256, p. 201.
- [7] PYMAN (F. L.). The alkaloids of *Holarrhena congolensis* Stapf. *Journ. Chem. Soc.*, 1919, 445, p. 163.
- [8] CHEVALIER (A.). Exploration botanique de l'Afrique Occidentale française. Paris, Le Chevalier, édit., 1920, p. 417.
- [9] GHOSH (S.) et GHOSH (N. N.). Two new alkaloids from the bark of Indian *Holarrhena*. *Journ. Ind. Chem. Soc.*, 1928, 5, p. 477.
- [10] HUTCHINSON (J.) et DALZIEL (J. M.). Flora of West Tropical Africa. London, II, part 1, 1931, p. 42.
- [11] MEISSNER (Gertrud) et HESSE (E.). Studien zur Chemotherapie der Tuberkulose. II. Mitteilung. *Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, 1930, 447, p. 339.
- [12] SIDDIQUI (S.) et PELLAY (P.). Three new alkaloids from the bark of Indian *Holarrhena*. *Journ. Ind. Chem. Soc.*, 1932, 9, p. 553.
- [13] CHOPRA (R. N.). Indigenous drugs of India. Calcutta, 1933, p. 326.
- [14] WHITE (A. C.). The physiological action of norconessine. *Journ. Pharmacol. exp. Therap.*, 1933, 48, p. 79.
- [15] SIDDIQUI (S.). Two further new alkaloids from the bark and the seeds of Indian *Holarrhena* and their constitutional relationships to conessine. *Journ. Ind. Chem. Soc.*, 1934, 41, p. 283 et *Proc. Ind. Ac. Sc.*, 1936, 3 A, p. 249 et 257.
- [16] AURRÉVILLE (A.). La Flore forestière de la Côte d'Ivoire. Paris, Larose, édit., 1936, III, p. 170.
- [17] BAKSHI (I.). Actions of kurchicine. *Journ. Pharmacol. exp. Therap.*, 1936, 58, p. 361 (Voir aussi p. 373).
- [18] PARIS (R.). Etude d'une Apocynacée africaine : le séoulou *Holarrhena africana* A. DC. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, 45, p. 453.

De la nature des composés tanniques et de leur localisation chez le *Drimys Winteri* Forst.

L'existence d'un tanin dans la tige du *Drimys Winteri* Forst. est signalée dans les traités classiques de micrographie ; mais aucune indication ne semble avoir été donnée sur la nature de cette substance, ni sur sa localisation dans l'appareil végétatif de cette Magnoliacée originaire des localités basses et ensoleillées de la Patagonie. Ce sujet impliquait de nouvelles recherches : nous avons entrepris une étude

microchimique des jeunes tiges, des écorces de tiges âgées, du limbe foliaire et de l'axe de l'inflorescence (1).

JEUNES TIGES. — Examinons tout d'abord les jeunes rameaux chez lesquels l'assise péridermique n'a pas encore fait son apparition. Nous ne nous occuperons pas de l'anatomie générale, laquelle a fait l'objet d'importantes observations d'EICHLER [3], GROFFLER [4], MATSUDA [8], VAN TIEGHEM [10], JEFFREY et COLE [6], BAILEY et THOMPSON [1], GUPTA [5].

Les coupes d'exemplaires frais, traitées par le molybdate d'ammonium, nous ont révélé la présence de composés tanniques dans de nombreux éléments du parenchyme cortical, de la moelle, des rayons médullaires du liber et du bois secondaires, de quelques cellules du liber secondaire et même à l'intérieur de certains éléments sclérenchymateux de la région circummédullaire. Le contenu de tous ces éléments tannifères prend une teinte orange sous l'action de l'hypochlorite de sodium, réaction de l'acide ellagique. D'autre part, le réactif de BRAEMER (solution dans 10 gr. d'eau, de 1 gr. de tungstate de sodium et de 2 gr. d'acétate de sodium), donne un précipité granuleux jaunâtre à l'intérieur des mêmes cellules, réaction de l'acide gallotannique [2], lequel coexiste ici avec l'acide ellagique. L'alcool dissout complètement les composés tanniques localisés dans ces jeunes tiges.

ECORCES DE TIGES AGÉES. — Ensuite, nous nous sommes attaché à l'étude de fragments frais d'écorces de tiges âgées, désignées en pharmacologie sous le terme d'écorces de Winter.

Au point de vue anatomique, ces écorces sont caractérisées par un liège et un phelloderme épais, d'origine épidermique, constitués par un égal nombre d'assises, ainsi que par la présence de cellules scléreuses à parois épaisses et canaliculées ; ces éléments de stéréome, tantôt isolés, tantôt groupés en amas de volume variable, se trouvent localisés dans la zone corticale primaire et dans le liber secondaire ; assez fréquemment, leurs canalicules se renflent légèrement vers leur extrémité (*scl.*, fig. 1).

Le traitement des coupes par le molybdate d'ammonium a permis de constater l'existence de composés tanniques de même nature que ceux de la jeune tige, localisés : dans tout le phelloderme, puis à l'intérieur de nombreuses cellules du parenchyme cortical primaire, des cônes libériens, ainsi que dans quelques éléments de la partie externe, élargie, des rayons médullaires du liber secondaire. La

1. Le matériel de travail provient de l'Institut botanique de la Faculté des Sciences de Caen ; nous exprimons notre vive reconnaissance à M. le professeur F. MOREAU, ainsi qu'à notre collègue M. R. MESLIN.

présence de tanins se fait remarquer aussi à l'intérieur de la plupart des cellules scléreuses situées dans la région la plus externe de la zone corticale primaire.

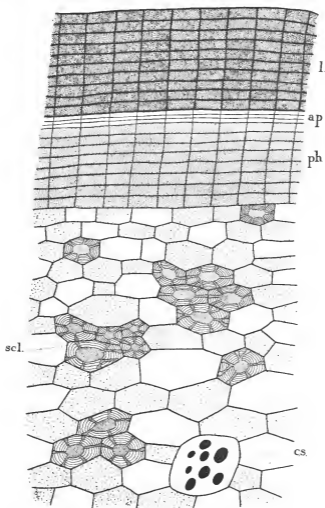


FIG. 1. — Coupe transversale de la région corticale externe d'une tige âgée de *Drimys Winteri* Forst.

(Le pointillé indique la présence de composés tanniques).

l., liège; *a. p.*, assise péridermique; *ph.*, phelloderme; en dessous, le parenchyme cortical primaire dans lequel on remarque des amas de cellules scléreuses, *scl.*, et une cellule sécrétrice à huile essentielle, *c. s.* (Gross. : 105 diamètres).

En examinant microchimiquement de semblables fragments d'écorces, lesquelles avaient subi une macération de plusieurs mois

dans l'alcool à 60°, un résultat positif fut obtenu à l'intérieur de tous les éléments tannifères du phelloderme, du parenchyme cortical primaire, ainsi que dans les cellules scléreuses. Les composés tanniques s'y trouvent donc associés à une autre substance insoluble dans l'alcool. Le réactif de BOUCHARDAT a déterminé, dans toutes ces cellules, la formation d'un précipité brun kermès ; l'acide azotique a coloré leur contenu en jaune : ces réactions indiquent la présence de substances protéiques, lesquelles forment, avec les tanins, un complexe insoluble dans l'alcool.

D'autres coupes ont été placées dans la solution alcoolique de soude (0 gr.,20 de soude pour 100 gr. d'alcool à 95°), préconisée par M. le professeur MASCRÉ [7] pour dissoudre le tanin et le séparer des substances protéiques ; même après un séjour de plusieurs heures dans cette solution, nous avons constaté la persistance des composés tanniques en utilisant ensuite les réactifs appropriés ; ce phénomène semblait consécutif à la présence d'un autre corps insoluble qu'il importait de rechercher.

De plus, le contenu de ces mêmes cellules se colore en rose vif sous l'action de la solution alcoolique de soude, et en rose pâle par l'ammoniaque, ainsi que par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium.

Ces nouveaux résultats indiquaient la probabilité de la présence d'un composé résineux ; nous nous en sommes assuré en traitant d'autres coupes par le rouge Soudan III : le contenu cellulaire a pris alors la coloration rouge, manifestant ainsi nettement la présence d'une substance résineuse. Il paraît dès lors vraisemblable que, dans toutes ces cellules, une partie des tanins s'oxyde et se résinifie ; il en résulte un mélange de composés tanniques et résineux, qui se fixent sur les substances protéiques contenues à l'état de pseudo-solution dans le suc cellulaire. Ces trois corps s'associent pour former un complexe insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans la solution alcoolique de soude.

Les substances protéiques n'existent pas dans les vacuoles des cellules parenchymateuses tannifères des jeunes tiges, avant l'apparition du périoderme ; chez ces dernières, l'acide ellagique et l'acide gallotannique coexistent à l'état libre dans le suc cellulaire.

En examinant des coupes non colorées, nous avons remarqué, à l'intérieur de toutes les cellules du liège, l'existence d'un composé jaunâtre dans les assises les plus jeunes, brun foncé dans les éléments plus âgés. Ce contenu reste insoluble non seulement dans l'eau et dans l'alcool, mais encore dans l'éther, le chloroforme, l'acétone et le sulfure de carbone, même après un séjour de vingt-quatre heures. Vis-à-vis du perchlorure de fer, il présente la réaction des tanins. Il prend une teinte rouge grenat après un séjour prolongé des coupes

dans la teinture d'*Alkanna*. Le réactif de BOUCHARDAT détermine la formation d'un abondant précipité brun kermès à l'intérieur de ces éléments subéreux. En laissant séjourner les coupes pendant plusieurs heures dans une solution aqueuse de rouge Congo, on constate que le contenu de ces cellules prend une teinte rougeâtre, réaction des mucilages cellulósiques (2). L'hématoxyline DELAFIELD, qui colore les mucilages pectosiques en violet, n'a donné aucun résultat.

Il résulte de l'ensemble de ces observations que les constituants du liège renferment une association de composés tanniques et résineux, de substances protéiques et de mucilage cellulósique, lesquels forment un complexe insoluble (3).

FEUILLE. — Nous rappellerons la morphologie interne de la feuille, laquelle a déjà fait l'objet de quelques observations de PARMENTIER [9].

a) *Limbe*. — L'épiderme supérieur se compose de cellules parfois isodiamétriques, en général plus larges que hautes, et pourvues d'une cuticule peu épaisse. Les éléments de l'épiderme inférieur sont plus aplatis. Les stomates, légèrement enfoncés, ne se trouvent qu'à la face inférieure.

Immédiatement au-dessous de l'épiderme supérieur, il existe une rangée de cellules assimilatrices, à paroi interne souvent bombée, allongées pour la plupart dans le sens tangentiel ; les chloroplastes y sont moins nombreux que dans le parenchyme sous-jacent.

On remarque ensuite 3 à 4 assises d'éléments inégaux, formant un tissu assez dense ; les uns se montrent presque isodiamétriques, les autres plus hauts que larges sans présenter toutefois le caractère palissadique (fig. 2).

Le mésophylle de la région inférieure est constitué surtout de cellules allongées tangentiellement et limitant de larges lacunes. Cette zone renferme de nombreux éléments sclérifiés, allongés dans le sens tangentiel, à extrémités arrondies ou tronquées.

Dans tout le mésophylle, on observe l'existence de grosses cellules sphériques à huile essentielle, à paroi mince et imprégnée de lignine.

b) *Nervure médiane*. — Le mésophylle chlorophyllien est interrompu au niveau de la nervure médiane assez proéminente du côté de la face inférieure.

Les 2 à 4 assises sous-jacentes à l'épiderme inférieur sont parfois légèrement collenchymateuses. Les faisceaux libéro-ligneux sont

2. C'est surtout à l'intérieur des cellules les plus internes du liège que ces diverses réactions se manifestaient le plus nettement.

3. Le contenu des « cellules à huile essentielle » signalées par VAN TIEGHEM [10] reste insoluble dans l'alcool, même après un séjour prolongé ; vraisemblablement, ces éléments sécréteurs renferment, non de l'huile essentielle, mais une oléo-résine insoluble.

plongés dans un parenchyme incolore, formé de petites cellules sphériques ou ovoïdes et limitant des méats. Dans ce parenchyme, on remarque la présence d'éléments sclérifiés, trois à dix fois plus longs que larges, tronqués aux extrémités ; ces éléments sont toujours allongés dans le sens longitudinal ; leur paroi est pourvue de nombreuses punctuations circulaires ou ovoïdes.

Les faisceaux conducteurs de la nervure centrale, au nombre de

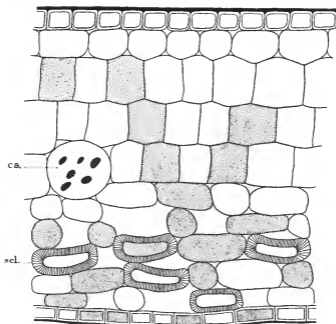


FIG. 2. — Coupe transversale d'une portion de limbe foliaire de *Drimys Winteri* Forst.

(Le pointillé indique la présence des composés tanniques).

scl., élément sclérifié; c. s., cellule sécrétrice à huile essentielle.

(Grossissement : 520 diamètres).

trois, sont disposés en arc ouvert vers le haut ; le médian est moins grand que les deux latéraux. Un croissant d'éléments sclérenchymateux à paroi peu épaisse coiffe l'extrémité supérieure de chacun des faisceaux du bois. Les amas libériens sont munis, extérieurement, de petits flots fibreux.

Il y a lieu de distinguer, dans la portion ligneuse des faisceaux, deux régions : l'une externe, de formation primaire, où le tissu conducteur se compose de vaisseaux spiralés, l'autre, interne, secondaire, pourvue de trachéides à punctuations aréolées ; ces punctuations, parfois circulaires, sont plus souvent étirées dans le sens

transversal, de façon à réaliser, dans leur ensemble, le type scalariforme. Ces éléments conducteurs sont disposés en files régulières, contiguës ou séparées par de minces rangées de parenchyme dans la région primaire, de sclérenchyme dans la région secondaire.

On remarque la présence de cellules à huile essentielle dans le parenchyme incolore, ainsi que dans le liber.

c) *Localisation des composés tanniques.* — L'examen microchimique des feuilles fraîches nous a révélé la présence de composés tanniques :

1° A l'intérieur de nombreuses cellules du mésophylle chlorophyllien et de l'épiderme inférieur (fig. 2) ;

2° Au niveau de la nervure médiane, dans quelques éléments des assises sous-jacentes à chaque épiderme, puis à l'intérieur de nombreuses cellules du parenchyme incolore, surtout au voisinage des faisceaux ;

3° Les tanins se trouvent aussi dans de nombreux éléments libériens de chacun des trois faisceaux ; ici, la réaction a été plus intense que dans les autres parties de la feuille.

En traitant par le molybdate d'ammonium des coupes de feuilles qui avaient subi une longue macération dans l'alcool, nous n'avons obtenu un résultat positif que dans les cellules tannifères du liber des faisceaux de la nervure centrale. Ici encore, les réactifs appropriés ont permis de constater l'existence de substances protéiques et de composés résineux ; ces deux corps, en s'associant avec les tanins, dans le suc vacuolaire, y amènent la formation d'un complexe insoluble.

AXE DE L'INFLORESCENCE. — L'étude microchimique de l'axe principal de l'inflorescence nous a révélé l'absence de toute cellule tannifère.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS. — Les tiges et les feuilles du *Drimys Winteri* Forst. possèdent de nombreux éléments tannifères, dont le contenu présente les réactions de l'acide ellagique et de l'acide gallo-tannique. Suivant les régions et l'état de développement, ces principes restent libres ou s'associent à d'autres corps.

Dans les *jeunes tiges*, avant l'apparition du périderme, les composés tanniques se trouvent seuls, à l'état de pseudo-solution dans le suc cellulaire de la plupart des éléments de l'écorce, de la moelle, ainsi que des rayons médullaires du liber et du bois secondaires ; ils ne se fixent sur aucun autre corps.

Dans l'*écorce des tiges âgées*, l'acide ellagique et l'acide gallo-tannique coexistent à l'état libre à l'intérieur de nombreux éléments du liber secondaire. A ce stade, d'importantes modifications se

produisent dans les cellules tannifères du parenchyme cortical : une partie des tanins s'oxyde et se résinifie ; d'autre part, des substances protéiques apparaissent dans les vacuoles de ces mêmes cellules. Il en résulte une association de composés tanniques et résineux, qui se fixent sur les substances protéiques, formant ainsi un complexe insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

Les éléments du liège de ces écorces renferment dans leur cavité un mélange de tanins et de résines, lesquels se joignent à un mucilage cellulosique et à des substances protéiques ; ces quatre corps constituent un complexe insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, l'acétone, le chloroforme et le sulfure de carbone.

Le *limbe foliaire* contient de nombreuses cellules à tanins ; ces composés se rencontrent à l'état libre dans l'épiderme inférieur, le mésophylle chlorophyllien et le parenchyme incolore de la nervure médiane. A l'intérieur de certaines cellules du liber de chacun des trois faisceaux principaux, il existe un complexe de tanins et de résines, associé à des substances protéiques.

Robert LEMESLE.

(Laboratoire de Botanique de la Faculté des Sciences de Poitiers.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BAILEY (I. W.) et THOMPSON (W. P.). Additional Notes upon the Angiosperms, *Tetracentron*, *Trochodendron* and *Drimys*, in which vessels are absent from the wood. *Ann. of Bot.*, 1918, **32**, p. 503
- [2] BRAEMER (L.). Les tannoïdes. Introduction critique à l'histoire physiologique des tanins et des principes immédiats végétaux qui leur sont chimiquement alliés. *Th. Dipl. sup. Pharm.*, Lyon, 1890.
- [3] EICHLER (A. W.). Bemerkungen über die Structur des Holzes von *Drimys* und *Trochodendron*, sowie über die systematische Stellung der letzteren Gattung. *Flora*, 1864, p. 449.
- [4] GROFFLER (R.). Vergleichende Anatomie des Holzes der Magnoliaceen. *Bibl. Bot.*, Heft 31, Stuttgart, 1894.
- [5] GUPTA (K. M.). On the wood anatomy and theoretical significance of homoxylous Angiosperms. *Journ. Indian Bot. Soc.*, Madras, 1934, **43**, n° 1.
- [6] JEFFREY (E. C.) et COLE (R. D.). Experimental investigations on the genus *Drimys*. *Ann. of Botany*, 1916, **30**, p. 359.
- [7] MASCRÉ (M.). Sur les « cellules à ferment » des *Primula* et sur la formation des pigments anthocyaniques. *Bull. Soc. bot. France*, 1922, **69**, p. 325.
- [8] MATSUDA (S.). On the anatomy of Magnoliaceae. *Journ. Coll. Sc. Imp. Un. Japan*, 1894, **6**, p. 115.
- [9] PARMENTIER (P.). Histoire des Magnoliacées. *Bull. scient. France et Belgique*, 1895, **27**, p. 159 et p. 304.
- [10] VAN TIEGHEM (Ph.). Sur les Dicotylédones du groupe des Homoxylées. *Journal de Bot.*, 1900, **44**, p. 259.

Sur l'acide cyanhydrique dans la passiflore bleue (*Passiflora caerulea* Lour.).

La passiflore bleue est une plante à rameaux herbacés, verts, avec vrilles simples, à feuilles alternes persistantes à limbe profondément découpé en cinq divisions entières, à fleurs solitaires bleues d'organisation très spéciale, à fruits de la grosseur d'un petit œuf, verts puis orangés. Elle craint les gelées ; les spécimens de la région parisienne sont rares et actuellement en mauvais état à cause de la rigueur des derniers hivers.

DEKKER a signalé la présence d'acide cyanhydrique dans les racines, feuilles, fleurs et graines de *Passiflora caerulea* [1] ; d'autres auteurs, GUIGNARD en particulier [2], en ont trouvé dans de nombreuses espèces de Passiflorées.

Les recherches résumées ci-dessous ont porté sur les feuilles de deux spécimens du Jardin des Plantes (*Alpinum*) de Paris et nous remercions vivement M. GUINET de nous avoir permis de faire les prélèvements nécessaires.

Les dosages d'acide cyanhydrique ont été effectués en octobre-novembre par la méthode de la double distillation [3] ; les teneurs en HCN exprimées pour 100 gr. de feuilles fraîches varient de 0 gr.,035 à 0 gr.,076, sans que nous puissions d'ailleurs expliquer la cause des fluctuations observées parfois sur un même pied, à huit jours d'intervalle. Les « coefficients de distillation » [3] sont compris entre 0,35 et 0,50. L'acide cyanhydrique libéré est accompagné d'acétone mais, pas plus que dans le cas du *Nandina domestica* Thunb., dont il sera traité dans une prochaine note, nous n'avons trouvé des quantités équimoléculaires de ces deux substances : il y a insuffisance d'acétone.

La dessiccation faite sur le radiateur, à l'étuve à 35° ou en lieu sec à 18°, provoque une diminution de l'acide cyanhydrique. Les résultats ont été très différents suivant les essais : les pertes de HCN ont varié de 5 à 40 %. La dessiccation est donc soumise à des influences qui nous échappent. Des feuilles renfermant 0 gr.,054 de HCN, mises à sécher à l'étuve dans un courant d'air, ont perdu 74,2 % de leur poids d'eau et 0 gr.,020 de HCN sans que celui-ci soit libéré dans l'atmosphère [3].

La stabilisation de la plante par projection dans l'eau ou l'alcool bouillant ne conserve pas la totalité du principe cyanogénétique : celui-ci subit une hydrolyse partielle d'origine diastasique. L'acidité de la colature n'intervient pas : il faut lui ajouter une grande quantité d'acide pour accentuer légèrement l'hydrolyse (3 % de SO_4H_2

pur, par exemple). D'ailleurs, de telles colatures sont des solutions-tampons. Sur une teneur initiale de 0 gr.,040 de HCN, une stabilisation par l'eau bouillante n'en a conservé que 0 gr.,022 et sur une teneur de 0 gr.,076, une stabilisation par l'alcool bouillant en a laissé 0 gr.,047.

Les colatures stabilisées aqueuses ou alcooliques se conservent très longtemps sans hydrolyse de leur principe cyanogénétique : après un an, nous avons pu retrouver l'acide cyanhydrique stabilisé sans diminution sensible. En outre, des liqueurs aqueuses concentrées, saturées d'éther n'ont donné lieu, après plusieurs mois, à aucune cristallisation d'hétéroside flavonique.

La méthode biochimique de BOURQUELOT a été appliquée aux feuilles de *P. caerulea* cueillies en octobre 1938. Les résultats sont exprimés pour 100 gr. frais = 100 cm³ de liquide d'essai :

Déviati ^o n initiale	+ 42'
Déviati ^o n après action de la sucrase	- 2° 4'
Déviati ^o n après action de la poudre fermentaire de <i>P. caerulea</i>	- 4°10'
Sucre réducteur initial	1,05
Sucre réducteur après action de la sucrase	2,61
Sucre réducteur après action de la poudre fermentaire de <i>P. caerulea</i>	2,95
<i>Par la sucrase :</i>	
Recul à gauche de la déviati ^o n	2°43'
Sucre réducteur formé	1,56
Indice de réduction	574
<i>Par la poudre fermentaire de P. caerulea :</i>	
Retour à droite de la déviati ^o n	51'
Sucre réducteur formé	0,34
Indice de réduction	400
Acide cyanhydrique formé	0,044
Rapport du sucre réducteur à l'acide cyanhydrique . . .	7,7

L'indice de réduction 574 fourni par l'action de la sucrase est proche de celui du saccharose (604). Par rapport à leur poids frais, les feuilles renfermeraient donc environ 1 gr.,50 % de cet hexobiose, soit près de 6 % rattachés à leur poids sec.

La poudre fermentaire de feuilles de *P. caerulea* (obtenue par lixiviation à l'alcool de la poudre de feuilles) provoque une hydrolyse de l'hétéroside cyanogénétique. Le rapport du sucre réducteur à l'acide cyanhydrique (S. R./HCN) pourrait traduire la présence d'un monoglucoside à HCN accompagné d'une petite quantité d'hétérosides non cyanogénétiques [3].

Des feuilles de *Passiflora incarnata* L. venant d'Antibes et d'Alger n'ont pas fourni de HCN. Les secondes contenaient 0 gr.,64 de S. R. initial, 0 gr.,58 de S. R. formé par action de la sucrase (indice 581),

0 gr.,15 de S. R. formé par action de l'émulsine d'amandes, d'où la présence d'hétérosides non cyanogénétiques.

Un extrait ferme officinal de passiflore a donné 3 gr.,43 de S. R. initial (pour 100 gr. d'extrait) ; l'action de la sucrase en a ajouté 0 gr.,53 ; celle de l'émulsine a été nulle.

Des tentatives d'extraction de l'hétéroside cyanogénétique n'ont donné aucun résultat : la méthode au sable n'a permis de le dissoudre ni par l'éther hydraté, ni par le chloroforme. Le traitement des feuilles par l'alcool bouillant ou la lixiviation de la poudre sèche par l'alcool à 80° froid ont fourni des liqueurs qui, après défécation plombique et opérations classiques habituelles, n'ont pas donné lieu à des cristallisations hétérosidiques.

Notons l'abondance du calcium dans la passiflore.

Quelques diastases ont été recherchées : en décembre, les feuilles de *P. caerulea* renferment une sucrase peu active, une amylase liquéfiant et saccharifiante, une β -glucosidase, une amygdalase. Leur poudre fermentaire hydrolyse plus facilement l'amygdonitrileglucoside que l'amygdaloside. Signalons également une pectase très active, qui provoque rapidement la coagulation de la pectine de coing. Les recherches de la lactase et de l'inulase ont été négatives.

En résumé, la passiflore bleue renferme un hétéroside cyanogénétique, mais comme pour beaucoup d'autres plantes à HCN, nous ne pouvons pas conclure à l'absence ou à la présence d'acide cyanhydrique libre, à cause des difficultés de stabilisation. De nouvelles recherches sont nécessaires pour isoler cet hétéroside qui doit être un monoglucoside.

VICTOR PLOUVIER,

Docteur ès sciences,
Pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. DEKKER. Cyanwaterstof in *Nandina*. *Pharm. Weekbl.*, 1906, 43, p. 942-946.
 [2] LÉON GUIGNARD. Sur l'existence d'un composé cyanique chez les Passiflorées. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1906, 13, p. 603-605.
 [3] V. PLOUVIER. Contribution à l'étude biochimique de quelques Rosacées. *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1941.

Alcool, alcoolisme et thérapeutique par l'alcool (*).

L'alcool éthylique est pour l'homme à la fois le plus commun des aliments et le plus répandu des toxiques. Presque tous les peuples

(*) Note présentée à la Société de Thérapeutique, le 14 janvier 1942.

ont, en effet, senti le besoin de boissons fermentées ou distillées qui leur apportent d'agréables sensations gustatives, mais dont la dose d'excès est proche de la dose utilisable.

La nature même de l'alcool en fait un aliment de déséquilibre. Au cours de nos études sur les déséquilibres alimentaires, nous en avons fourni plus d'une preuve. La première a trait à la mannite et à la sorbite, sucres naturels de la manne et de la sorbe qui, scientifiquement, sont des *sucres-alcools* désignés sous les noms de mannitol et de sorbitol et que l'on obtient chimiquement à partir de sucres en C₆ tels que le lévulose ou le glucose, par réduction. Mais, tandis que le lévulose et le glucose peuvent entrer sans inconvénient pour 66 % dans la constitution de régimes, par ailleurs convenablement équilibrés et pourvus de vitamines B en quantité suffisante, la mannite et la sorbite, à cette même dose et dans les mêmes conditions, sont incapables d'entretenir longtemps la vie des pigeons et provoquent, plus ou moins rapidement et en dépit des vitamines B ajoutées au régime en forte proportion, des crises polynévritiques comparables à celles de l'avitaminose B totale (1).

Cette observation est d'ailleurs très comparable à celle que M^{me} RANDOIN et R. LECOQ firent, quelques années auparavant, en substituant dans un régime du même type à 66 % de glucides, le lactose au saccharose (ou au glucose). Dans cette proportion, le lactose « déséquilibre » à proprement parler la ration, en même temps qu'il empêche les vitamines B d'exercer leur action préventive vis-à-vis de la polynévrite. Cependant, il suffit de porter le taux de lactose à 35 % en modifiant les quantités des autres constituants, ou même d'ajouter plus simplement au lait entier desséché les aliments de lest habituellement fournis aux pigeons, pour qu'un bon entretien et de longues survies deviennent possibles (2). Hâtons-nous d'ajouter qu'une rééquilibration analogue fut, de la même manière, réalisée avec la mannite et la sorbite ramenées à la proportion de 35 % du régime.

Des déséquilibres alimentaires semblables ont été obtenus avec des protides, — comme la peptone d'ovalbumine et la peptone de muscle, et des lipides, — comme l'huile de ricin et divers acides gras (3). Cependant, de tels déséquilibres (par acides gras et peptone de muscle) se trouvent sensiblement atténués par introduction, dans la ration, de glucides, comme le saccharose à raison de 42 % ou même d'un *alcool triatomique*, comme la glycérine (chimiquement : glycérol) dans la proportion de 2 %. L'addition concomitante de

1. R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, 499, p. 894.

2. M^{me} L. RANDOIN et R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 402, p. 371.

3. R. LECOQ. *Déséquilibres alimentaires, nutritifs et humoraux*, 2^e édition. Vigor fr., éditeurs, Paris, 1939.

saccharose et de glycérol se montre, par contre, moins favorable, car le glycérol, facteur de rééquilibration, quand il y a carence glucidique, devient facteur de déséquilibre en présence d'une appréciable quantité de saccharose (4).

La dose de glycérol mise en cause dans ces expériences était approximativement, pour le pigeon, de 1 gr.,20 par kilogramme, alors que la dose d'alcool éthylique considérée par ATWATER et BENEDICT comme utilisable par l'homme est d'environ 1 gr. par kilogramme (5). Encore ATWATER précise-t-il dans un mémoire ultérieur que ce chiffre varie avec les individus, l'heure où l'alcool est absorbé et la façon dont il est pris (6).

Depuis, AUGUET et LEFÈVRE ont très justement montré que le sportif et l'ouvrier tirent, dans la prolongation de l'effort et dans l'amélioration du rendement musculaire, plus de profit du vin (alcool dilué) que du sucre, à condition toutefois qu'il soit donné en doses fractionnées (7). Une notion nouvelle s'est également dégagée de nos travaux et de ceux de nos élèves. Pris à jeun, l'huile de ricin, la manne ou la sorbite, agissant comme aliments de déséquilibre, ont une action laxative ou purgative ; alors que, pris aux mêmes doses au cours d'un repas, assaisonnant une salade ou incorporés dans un chocolat, ils deviennent utilisables au même titre que l'huile d'olive et le glucose (8). Ainsi, le petit verre d'alcool, pris à jeun, fouette l'organisme, mais se comporte comme un aliment de déséquilibre et entraîne des modifications qui rapidement s'amplifient, tandis que le verre de vin pris au repas, intégré dans un équilibre complexe, stimule les fonctions digestives et nourrit celui qui l'absorbe.

L'action acidifiante des boissons alcoolisées et plus spécialement celle du vin est bien connue ; GAELINGER et BÉCART, en particulier, ont conseillé de l'utiliser chez les colibacillaires dont les urines sont alcalines (9). L'offensive répétée des cellules hépatiques et musculaires par l'alcool et les produits intermédiaires de son métabolisme (acide acétique et acétaldéhyde) se traduit bientôt par une appréciable diminution des tampons de la réserve alcaline. Mais cette tendance très nette à l'acidose, aisément décelée sur le sang, n'est pas toujours aussi manifeste dans les urines ; car il est fréquent, ainsi

4. R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 130.

5. W. C. ATWATER et F. G. BENEDICT. *Nat. Ac. of Sc.*, 1902, **8**, p. 235.

6. W. C. ATWATER. *Bull. Soc. Hyg. alim.*, 1919, **7**, p. 371 et 511.

7. A. AUGUET et J. LEFÈVRE. *Bull. Soc. Hyg. alim.*, 1935, **23**, p. 1.

8. R. LECOQ. *Bull. Soc. botan. de France*, 1934, **81**, p. 782.

M. GULMANN. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1935.

R. LECOQ et J. SAVARE. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1935, **42**, p. 161.

R. LECOQ et R. CAREL. *Ibid.*, 1936, **43**, p. 37.

R. LECOQ. *Ibid.*, 1937, **44**, p. 156.

9. GAELINGER et A. BÉCART. *Bull. et Mém. Soc. Méd. de Paris*, 1933, **137**, p. 162

que nous l'avons observé avec L. BRUEL, de trouver chez les alcooliques chroniques des urines à pH élevé. On peut même se demander si ce n'est pas la quotidienne élimination d'éléments alcalins par voie urinaire, qui entraîne chez ces sujets le besoin physiologique de boissons alcoolisées qui accentue leur déséquilibre humoral au bénéfice de leur acidose sanguine.

L'acidose des alcooliques chroniques paraît, d'ailleurs, bien être la principale cause des polynévrites alcooliques que VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et PIERRE-KLOTZ rapportent à des troubles digestifs, hépatiques, et plus largement dysmétaboliques (10). Nous avons, en effet, montré que l'acidose est à l'origine de diverses polynévrites expérimentales, obtenues tant par déséquilibre alimentaire que par déséquilibre nutritif (11), les lésions nerveuses variant, ainsi que nous l'avons constaté avec Ivan BERTRAND, en rapport avec le processus d'intoxication (12).

Le traitement par la vitamine B₁ des polynévrites alcooliques comme des autres polynévrites de déséquilibre n'est pas toujours couronné de succès, le propre des déséquilibres étant d'entraîner un véritable gaspillage de vitamines. Nous croyons toutefois que la pseudo-vitamino-résistance de ces cas céderait fréquemment si l'on commençait par s'attaquer à l'acidose, en relevant la réserve alcaline par l'un des moyens dont on dispose actuellement et dont nous parlerons plus loin.

Les troubles humoraux de l'alcoolisme chronique attribuables, pour une part, au déséquilibre alimentaire se compliquent du fait que, de par sa nature spéciale, l'alcool ne peut pas être mis en réserve ; aussi, dès qu'il n'est plus comburé, se comporte-t-il comme un véritable toxique vis-à-vis de toutes les cellules de l'organisme. Sous l'influence de cette lente intoxication, l'alcoolique retourne à son alcool comme le morphinomane à sa morphine ; il en vient à rechercher son instabilité, sa perte de conscience et toutes sensations chères à Alfred DE MUSSET et à VERLAINE. Il suffit désormais d'un abus exceptionnel du poison, d'un traumatisme, d'une émotion, voir même d'une suppression brusque d'alcool, pour que survienne du *delirium tremens*. Ayant souligné ailleurs, avec L. BRUEL, les modifications sanguines qui s'observent dans ces cas et notamment les troubles apportés au rapport urée-cholestérol, nous n'y reviendrons pas (13).

10. M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et H. PIERRE-KLOTZ. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 1936, **52**, p. 1162.

11. R. LECOQ et R. DUFRAY. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **20**, p. 898-909.

R. LECOQ. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, **47**, p. 87, et *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, p. 340.

12. I. BERTRAND et R. LECOQ. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, p. 265.

13. L. BRUEL et R. LECOQ. *La Presse médicale*, 1941, n^{os} 35-36, p. 430.

De multiples thérapeutiques ont été proposées pour combattre les délires aigus alcooliques, mais il semble que le traitement par injections intraveineuses d'alcool, préconisé par BRUEL, soit à la fois le plus efficace et le plus rationnel (14). L'alcool mis en œuvre est de l'alcool éthylique à 95° dilué au tiers ou au quart avec le soluté officinal physiologique ou mieux encore avec le soluté isotonique de glucose ; mais, si besoin en est, on peut en l'absence de ces préparations pharmaceutiques utiliser, comme l'a montré un praticien de campagne, un vin généreux puisé dans la cave du patient. Les doses habituellement employées sont, à titre indicatif, de 150 cm³ le premier jour, 100 cm³ le deuxième, 70 cm³ le troisième, 50 cm³ le quatrième et 30 cm³ les quatre jours suivants.

Nous avons été assez heureux pour pénétrer, avec BRUEL, le mécanisme de cette action (15). La chute de la réserve alcaline est de règle chez les alcooliques chroniques, nous en avons donné plus haut les raisons. Les chiffres de 50 à 65 cm³ de CO₂ % trouvés dans le plasma sanguin des sujets normaux par la méthode de VAN SLYKE tombent habituellement au-dessous de 50 et descendent même parfois jusqu'aux environs de 30. Or, il se trouve que les injections d'alcool éthylique exercent une sorte d'action spécifique sur la remontée de la réserve alcaline des délirants alcooliques. Parallèlement, délires, tremblements, insomnies, troubles dyspeptiques et phénomènes polynévritiques régressent. Sans avoir recours aux moyens de contention violents, le traitement peut être habituellement cessé après huit à dix jours. Guéri, le malade n'éprouve plus le besoin de son poison ; mais, en dehors de toute influence morale, les rechutes restent possibles. L'éthylothérapie ouvre aux œuvres de tempérance des possibilités d'action très grandes et il est à souhaiter, qu'aidées par le Secrétariat de la Santé, elles ne s'en désintéressent point (16).

La quasi-spécificité d'action de l'alcool intraveineux dans les délires alcooliques mérite de retenir l'attention. Contrairement à ce que nous avons pensé tout d'abord, les injections d'alcool éthylique dilué n'ont que peu ou pas d'action dans les autres cas où la réserve alcaline est déficiente, tels que l'acidose des gestantes et les acidoses pré- ou post-opératoires (17).

Comme, au cours de nos précédentes recherches, le lapin adulte s'était montré un bon test de la lutte contre l'acidose, nous avons

14. L. BRUEL. *Vers une cure rationnelle de l'alcoolisme chronique*, Paris, 1939, VIGOT fr., éditeurs.

J. MAUREL. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1940.

15. R. LECOQ et L. BRUEL. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, **47**, p. 191.

16. L. BRUEL et R. LECOQ. *Journ. des Praticiens*, 1941, **55**, p. 763.

17. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, p. 914.

également cherché la réaction de cet animal, dont la réserve alcaline est naturellement basse, aux injections d'alcool à 95° dilué au quart avec du soluté glucosé isotonique. Les injections de 20 cm³ de cet alcool furent donc pratiquées dans la veine marginale de l'oreille du lapin, celles-ci étant précédées, puis suivies de prises sanguines intracardiaques échelonnées sept à huit heures, vingt-quatre et quarante-huit heures après ; chaque fois, la réserve alcaline fut déterminée sur le plasma et exprimée en centimètres cubes de CO₂ %, compte tenu de la température et de la pression, suivant la méthode classique de VAN SLYKE (18).

Les résultats ainsi obtenus ont été groupés dans le tableau suivant ; nous en faisons suivre les moyennes, des moyennes précédemment obtenues en injectant au lapin, dans les mêmes conditions : 10 cm³ de solution de gluconate de calcium à 10 % (19), 20 cm³ de soluté isotonique de bicarbonate de sodium et 10 cm³ d'une solution de citrate trisodique à 1 % (20), produits ayant une efficacité certaine dans la lutte contre l'acidose.

POIDS en kilogrammes des lapins utilisés	PRODUIT INJECTÉ	RÉSERVE ALCALINE			
		avant l'injection	7 à 8 heures après	24 heures après	48 heures après
2.250	20 cm ³ d'alcool glucosé	35,2	42,0	38,2	32,9
3.130	20 cm ³ d'alcool glucosé	36,1	40,0	40,0	48,7
2.140	20 cm ³ d'alcool glucosé	34,2	34,2	34,2	40,4
2.900	20 cm ³ d'alcool glucosé	30,0	32,3	37,1	32,4
2.200	20 cm ³ d'alcool glucosé	38,1	36,1	36,5	43,9
	Moyennes	34,7	36,9	37,2	39,6
	Augmentation de la réserve alcaline initiale.		2,2	2,5	4,9
	10 cm ³ de gluconate de calcium à 10 % :				
	Moyennes	22,0	26,3	39,7	37,3
	Augmentation de la réserve alcaline initiale.		4,3	17,7	15,3
	20 cm ³ de bicarbonate de sodium à 1,25 % :				
	Moyennes	28,0	41,3	35,7	30,6
	Augmentation de la réserve alcaline initiale.		13,3	7,7	2,6
	10 cm ³ de citrate trisodique à 1 % :				
	Moyennes	30,1	40,1	41,9	35,2
	Augmentation de la réserve alcaline initiale.		10,0	11,8	5,1

Alors que le bicarbonate se distingue par son action rapide, le gluconate par son action soutenue et que le citrate prend place entre

18. D. D. VAN SLYKE. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, 52, p. 495.

19. R. LECOQ. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, 48, p. 21

20. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, p. 1513.

les deux, l'alcool glucosé n'exerce sur la réserve alcaline du lapin qu'une action minime, liée davantage, semble-t-il, aux variations du régime qu'à l'action du médicament.

Et cependant, nous avons pu constater dans le service du docteur BRUEL que le gluconate de calcium injecté à des doses de 10 à 20 cm³, répétées deux à trois fois par jour, n'amenait, chez les délirants alcooliques, en dépit d'une remontée sensible de la réserve alcaline, aucune amélioration de l'état d'agitation. C'est que la lutte contre l'acidose de tels sujets doit s'accompagner d'une cure de désintoxication progressive que, seul, l'alcool éthylique intraveineux permet d'assurer. Ajoutons que l'action de l'alcool dilué (introduit par voie endoveineuse) sur la réserve alcaline des alcooliques chroniques est constante, mais reste pour le moment scientifiquement inexplicable.

Conclusions. — Substance génératrice de déséquilibre alimentaire, de par sa fonction alcool, l'alcool éthylique doit être donné avec précaution, en rapport avec le travail de l'individu et dans des conditions de temps et de dilution convenables, sous peine de devenir rapidement préjudiciable à l'organisme.

Pris à dose modérée et fragmentée, il constitue cependant, quand il est incorporé dans le repas notamment, un aliment doué de propriétés stimulantes utiles.

Mais les doses alimentaires sont proches des doses d'excès et la répétition de celles-ci engendre l'alcoolisme chronique dont les formes polynévritiques et les formes délirantes sont bien connues.

Les formes polynévritiques, dues à une répétition d'agression des actives cellules des muscles et du foie par les éléments acides, paraissent être une manifestation acidotique au même titre que les polynévrites expérimentalement provoquées, soit par avitaminose B totale, soit par déséquilibre alimentaire ou nutritif. Chez les sujets qui ne se trouvent pas améliorés par la vitaminothérapie, il importe donc de songer à relever la réserve alcaline déficiente.

Dans les formes délirantes, qui aboutissent lorsque le rein fonctionne mal au *delirium tremens*, l'acidose de l'organisme se complique d'une intoxication par le poison alcool. Les injections intraveineuses d'alcool éthylique glucosé, en doses décroissantes, préconisées par BRUEL, constituent alors le traitement de choix, doué d'une véritable spécificité, car elles redressent l'équilibre acido-basique des sujets traités et déshabituent ces derniers de leur poison.

Raoul Lecoq.

(Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye.)

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

LAROCHE (Guy). **Examens de laboratoire du médecin praticien, 4^e édition.** Un vol. in-8° carré, iv-583 pages, 4 planches hors-texte et 159 fig. Prix : 100 francs. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1944. — Le clinicien moderne ne saurait, bien souvent, se passer du concours du laboratoire pour assurer son diagnostic, aussi ne doit-on pas s'étonner du succès des ouvrages, tels celui de M. Guy LAROCHE, qui ont pour but d'une part de rappeler au médecin ce qu'il peut attendre du laboratoire et d'autre part de guider le technicien du laboratoire dans les recherches de chimie médicale ou pathologique, de sérologie, de cytologie, de bactériologie. Cette quatrième édition a été remaniée et considérablement augmentée; si l'on se souvient que la première remonte exactement à vingt ans, on voit toute l'importance que les médecins et leurs auxiliaires, pharmaciens, biochimistes, etc., accordent au laboratoire. Pour justifier cette confiance, les spécialistes doivent perfectionner sans cesse leurs méthodes, en créer de nouvelles et, parfois, éliminer sans pitié celles qui se sont révélées à l'usage incertaines ou trop peu précises.

Tel est, pensons-nous, l'esprit dans lequel le professeur Guy LAROCHE a conçu et révisé cet excellent manuel. Après quelques chapitres de généralités sur le matériel de laboratoire, la stérilisation, les milieux de culture, les ensemencements et les colorations, il étudie successivement les exsudats pathologiques, les sérosités, le liquide céphalo-rachidien, le sang, les crachats, les affections des organes génitaux, le diagnostic biologique de la grossesse, les urines, le contenu gastrique et intestinal, les affections de la peau et des organes des sens, l'exploration des fonctions (rein, foie, pancréas), enfin le métabolisme basal, celui des glucides, l'acidose, l'alcalose, l'ultramicroscope, les cuti- et intradermo-réactions, etc...

Dans la plupart des chapitres, on trouve indiqués : le matériel nécessaire, les techniques à mettre en œuvre pour le prélèvement, l'examen, éventuellement l'inoculation aux animaux, etc., enfin les résultats et leur interprétation.

De nombreuses figures illustrent le texte et facilitent sa compréhension.

Une table alphabétique très complète et une table analytique des matières facilitent la consultation de cet ouvrage, destiné à l'utilisation journalière et que l'on peut considérer comme indispensable, à côté de quelques gros traités plus spécialisés, à tous les laboratoires de bactériologie et de biochimie appliquées.

R. WEITZ.

LECLERC (Henri). **Les Légumes de France, leur histoire, leurs usages alimentaires, leurs vertus thérapeutiques, 3^e édition.** Un vol. in-8°, 318 pages. Prix : 50 francs. AM. LEGRAND et Jean BERTRAND, éditeurs, Paris, 1941. — Cette nouvelle édition de l'ouvrage du D^r Henri LECLERC, l'érudite phytothérapeute, voit le jour en cette période de restrictions alimentaires que nous imposent les événements.

Elle est donc la bienvenue et l'auteur a été bien inspiré d'augmenter le nombre des recettes culinaires, la plupart inédites, ce qui ne peut en effet que lui valoir la gratitude du lecteur.

Le sol français produit une grande variété d'espèces végétales alimentaires ignorées du public au temps des facilités, mais qu'il sera bien heureux de connaître à l'époque actuelle.

On trouvera aussi dans ce livre, clairement exposées, les acquisitions les plus récentes de la bromatologie, relatives à la composition chimique de ces végétaux, à leur teneur en substances alibiles, en principes minéraux, en vitamines et même, dans certains cas, leurs qualités médicinales.

Cette troisième édition s'enlèvera aussi vite que les précédentes.

Em. PERROT.

MARFAN (A.-B.). Le rachitisme. Etiologie, pathogénie, traitement, prophylaxie. Un vol. in-8°, 126 pages. Prix 30 fr. J.-B. BAILLIÈRE et fils, éditeurs, Paris, 1942. — A la suite de recherches cliniques et anatomiques, le professeur MARFAN a eu le grand mérite de développer une conception du rachitisme qui, depuis trente ans, résiste à l'épreuve du temps. Les trois grandes découvertes du rachitisme expérimental, de l'action antirachitique des rayons ultra-violet et de la synthèse de la vitamine D, survenues depuis, ne l'ont point entamée; elles nécessitaient cependant une nouvelle discussion et un exposé d'ensemble que l'auteur nous donne aujourd'hui, après l'avoir publié sous la forme d'une série d'articles dans *Le Nourrisson*.

Cliniquement, le rachitisme ne saurait être assimilé à une simple avitaminose. Selon MARFAN, les lésions osseuses du rachitisme résultent de réactions des cellules de la zone d'ossification — médullaires, cartilagineuses, ostéoblastes, — aux infections et intoxications suffisamment intenses et prolongées qui surviennent à la période de croissance des os. Toutefois, les infections et les intoxications semblent ne pouvoir produire le rachitisme que si les cellules de la zone d'ossification ne sont pas protégées par un principe spécial, la vitamine D, dont la forme la plus commune est l'ergostérol irradié. L'appauvrissement de l'organisme en ce principe permet aux infections et intoxications de déterminer les réactions osseuses qui aboutissent au rachitisme, mais cet appauvrissement peut être dû soit à un défaut d'action de la lumière solaire sur l'organisme, soit à la maladie qui diminue la production ou favorise la destruction du principe antirachitique.

Expérimentateurs et physiologistes doivent lire ce livre s'ils ne veulent point risquer de mal comprendre les notions nouvelles dues au laboratoire et surtout d'en tirer des conclusions inadéquates.

R. LECOQ.

DALCQ (ALBERT). L'oeuf et son dynamisme organisateur. Un vol. in-16 Jésus, 584 pages et 130 figures dont 16 planches hors-texte. Collection *Sciences d'aujourd'hui*, dirigée par André GEORGE. Prix: 73 fr. ALBIN MICHEL, éditeur, Paris, 1941. — Rares sont les personnes qui saisissent l'importance du développement embryonnaire, car on étudie habituellement la constitution, le fonctionnement, le chimisme des organismes, comme s'il s'agissait de systèmes stables, ou peu s'en faut. Cependant les recherches faites depuis trente ans sur les germes et les embryons ont exprimé avec une force croissante les notions d'organisation et de dynamisme constructeur qui sont inséparables de la vie animale. L'auteur de cet ouvrage, anatomiste belge réputé, s'est efforcé de coordonner en une vision synthétique les résultats concernant le développement embryonnaire.

A son avis, les progrès incessants de l'Embryologie causale permettent d'affirmer que « l'énigme » de l'ontogénèse est tout aussi explicable que n'importe quel autre grand phénomène naturel. Mais le problème se présente avec une extension considérable dans le temps et l'espace, il doit être étudié à chaque stade et chez les diverses formes. Pour ce faire, l'ouvrage a été

divisé en trois parties. La première permet de comprendre le développement général des Vertébrés; elle montre les groupes cellulaires en mouvement et en croissance, elle rend sensibles les expériences, élucidant leurs corrélations. La seconde partie se livre à une enquête analogue chez divers Invertébrés et permet de déduire les principes généraux du dynamisme organisateur. La troisième va, dans toute la mesure actuellement possible, au cœur de l'interprétation, en faisant appel, dans les limites nécessaires, aux notions physiques et chimiques. C'est le domaine le plus intéressant, mais aussi le moins sûr, celui également où l'auteur s'est permis d'exprimer ses vues les plus personnelles. Il les applique à la fois au développement normal, à ses déviations, et plus spécialement au problème de l'Evolution, dans lequel il attribue un rôle primordial à la *polyploidie* ou possession d'une formule chromosomiale qui est un multiple de la formule normale de l'espèce. Allant même beaucoup plus loin, il ne craint pas d'envisager les relations de l'ontogénèse et du psychisme.

Une table des auteurs cités et un index alphabétique facilitent la consultation de ce travail que tous les biologistes liront avec fruit. L. D.

DECUGIS (HENRI). **Le vieillissement du monde vivant.** Un vol. in-8°, 358 pages avec 10 gravures hors-texte et 147 figures dans le texte. Préface de Maurice CAULLERY. Prix : 70 fr. Librairies PLON et MASSON, éditeurs, Paris, 1941. — Les doctrines évolutionnistes de LAMARCK, de DARWIN et de leurs successeurs sur l'adaptation au milieu, la lutte pour la vie, la sélection naturelle, l'extinction des espèces inférieures et la survivance des plus aptes, reposaient sur l'hypothèse non vérifiée du perfectionnement incessant et indéfini des organismes vivants. Cependant Herbert SPENCER avait déjà entrevu la possibilité des dégénérescences organiques. La variabilité actuelle des espèces est loin d'être aussi grande qu'on l'avait cru tout d'abord et les mutations constatées se produisent rarement dans le sens du progrès. On aperçoit de tous côtés des difformités, des arrêts, des déclins et des extinctions d'espèces, dont les exemples nous sont apparus déjà au cours des ères précédentes, grâce à la Paléontologie. La comparaison des squelettes humains atteints d'acromégalie avec ceux des gigantesques Reptiles de l'ère secondaire et des grands Mammifères tertiaires, jette une clarté sur les causes de leurs disparitions successives. Il semble à l'auteur que des troubles de la nutrition analogues sous la dépendance des sécrétions anormales d'hormones peuvent être invoqués; il en serait de même des perturbations de la fonction reproductrice, du parasitisme, de certaines infections, du cancer notamment. M. Decugis va même plus loin, la sénescence des espèces végétales ressemblerait singulièrement à celle des espèces animales : la calcification des tissus végétaux, les dégradations sexuelles des plantes, les troubles de leur métabolisme cellulaire qui les acheminent vers l'extinction obéissent aux mêmes lois. L'originalité et la valeur scientifique de ces suggestions sont indéniables; elles ne peuvent manquer de provoquer d'intéressantes et de profitables discussions.

R. LECOQ.

LOISEAU (J.). **Chercheur de Champignons. Méthode pratique pour la recherche des Champignons sur le terrain.** Un vol. in-16°, 146 pages, nombr. fig. Prix : 30 fr. VIGOR frères, édit., Paris, 1941. — La cueillette des Champignons est bien faite, à tous égards, pour susciter de nombreux adeptes, mais les Flores sont difficiles à manier pour un débutant et les Atlas, forcément limités aux espèces les plus courantes, ne laissent pas d'être d'un prix souvent élevé.

Le petit volume que nous présentons aujourd'hui s'adresse précisément aux chercheurs non initiés et se propose de les familiariser avec la classification élémentaire de ces intéressants Cryptogames, de manière à en permettre la récolte pour la consommation sans risquer des confusions souvent dangereuses.

Il débute par des notions générales sur les Champignons, leur vie, leur reproduction, leur habitat, leur valeur alimentaire, etc.

Le chapitre suivant est consacré aux dangers d'empoisonnement, avec l'énumération des espèces mortelles, des toxiques dangereux, mais rarement mortels et des suspects, indigestes ou à rejeter. Les préjugés concernant la nocivité et les éléments de détermination des Champignons terminent cette partie théorique, qui est complétée par une série de figures schématiques montrant clairement les caractéristiques morphologiques sur lesquelles s'appuient les déterminations.

La partie pratique est plus particulièrement développée. Des tableaux d'ensemble permettent la distinction facile des principales familles, puis des genres et enfin des espèces importantes. Celles-ci font ensuite l'objet d'une description simple, mais qui insiste sur les caractères permettant d'éviter les confusions.

Le tout appuyé par un grand nombre de figures schématisées mettant bien en évidence les caractéristiques décrites dans le texte adjacent.

Tel qu'il se présente, le *Chercheur de Champignons* constitue un intéressant vade-mecum pour le chercheur amateur auquel il évitera bien des incertitudes et qu'il mettra en garde contre les erreurs dangereuses commises trop fréquemment par les soi-disant connaisseurs. L. LUTZ.

VIGNES (HENRI). **Les régimes de la femme enceinte.** Un vol. in-8°, 64 pages. Collection *Les Thérapeutiques nouvelles*. Prix : 23 fr. J.-B. BAILLIÈRE et fils, éditeurs, Paris, 1941. — Une expression populaire veut que la femme enceinte « mange pour deux ». C'est une erreur contre laquelle s'élève le professeur VIGNES qui, très judicieusement, écrit « 60 K^{ca} de mère et 3 K^{ca} de fœtus, ce n'est pas 2, c'est 1,05 ». Il est évident que ce chiffre ne saurait représenter lui-même les besoins maternels, car il y a lieu de tenir compte des modifications humorales et tissulaires de la grossesse qui entraînent une augmentation du métabolisme de base allant jusqu'à 25 %. La suralimentation systématique de la mère serait plus gravement et plus fréquemment préjudiciable que la sous-alimentation. Lait, viande, fromage, sucre et pâtes constituent cependant en doses modérées un utile apport renforçant la ration de la gestante. Les apprêts culinaires n'ont pas moins d'importance que la nature et la quantité des substances ingérées; il convient d'éviter en particulier toutes pratiques diminuant la digestibilité des aliments. La proportion de vitamines varie aussi avec la nature de celles-ci; la vitamine D ne doit être donnée qu'avec prudence, vitamines B et levures peuvent au contraire être données plus largement. L'auteur en a maintes fois constaté les bons effets qu'il attribue à une action heureuse sur une carence latente et qu'il convient plutôt, semble-t-il, de considérer comme remédiant à des déséquilibres d'ordre alimentaire ou humoral. R. LECOQ.

LIAN (Camille). **Les régimes des cardiaques.** Une broch. 48 pages, Collection *Les Thérapeutiques nouvelles*. Prix : 20 francs. J.-B. BAILLIÈRE et fils, éditeurs, Paris, 1942. — Dans le domaine des régimes, les fluctuations sont fréquentes et il n'est pas rare de voire une génération proscrire ce que la précédente ordonnait. La systématisation en tout est un défaut; en diététique, elle peut avoir de redoutables inconvénients. Les cardiaques sont peut-être plus sen-

sibles que d'autres aux fautes grossières de régime, aussi devons-nous louer le professeur agrégé Camille LIAN des sages conseils qu'il donne, basés sur une observation prudente et raisonnée. Souvent, il s'écarte résolument de ce que l'on considèrerait autrefois comme des dogmes intangibles. Le régime lacté absolu, écrit-il, bien loin d'être la principale prescription diététique pour les cardiaques, n'est que rarement à conseiller chez eux, et même, dans l'asystolie ancienne avec œdèmes durs, le lait sera complètement supprimé, en raison des chlorures qu'il renferme par litre (1 gr., 80). Par contre, dans l'insuffisance cardiaque, on prescrira de s'abstenir de repas copieux, en évitant les mets considérés comme difficilement digérés. Dans les cardiopathies valvulaires rhumatismales, la restriction globale des liquides et des aliments s'impose. Dans l'hyposystolie : un peu de lait, un peu de sel et élargissement rapide du régime. Insulinothérapie et vitaminothérapie pourront également être associées, dans certains cas, pour favoriser l'activité du myocarde. Il y aurait encore beaucoup d'autres choses à noter dans cette brochure, en particulier ce fait d'expérience clinique que la digitale agit fort bien chez les cardiaques non soumis au régime lacté absolu. L'accumulation digitalique, par ailleurs, ne manifesterait guère ses effets au delà de cinq à huit jours. Ce bref aperçu montre le grand intérêt que médecins, hygiénistes et malades auront à consulter ce travail. R. L.

POSTELLE (M^{lle} A.-M.). **Contribution à l'étude analytique des protéïdes. Dosages chromométriques des albumines sanguine, urinaire et céphalo-rachidienne.** Un vol. broché in-8° raisin, 144 pages. *Thèse Doct. Pharm. Univ. Nancy* (Imprim. moderne, Langres, 1941). — Le dosage titrimétrique des protéïdes sérique, urinaire et céphalo-rachidien est basé sur l'oxydation sulfo-chromique des protéïdes préalablement insolubilisés par l'acide métaphosphorique et a été effectué suivant la méthode générale proposée par H. CORDEBAR (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, 23, p. 383).

Les protéïdes des liqueurs albumineuses sont très rapidement insolubilisés dès la température ordinaire par une solution aqueuse de métaphosphate de sodium à 5 % additionné d'un égal volume d'acide sulfurique normal contenant 20 % de sulfate de sodium. La floculation est d'autant plus rapide que la quantité d'albumine est plus élevée; puis, on procède à la centrifugation. Les protéïdes sont alors parfaitement rassemblés en un culot homogène, les eaux-mères sont décantées et remplacées par une solution de lavage, de même concentration en métaphosphate de sodium, en acide sulfurique et en sulfate de sodium que le réactif de précipitation. Pour le dosage des protéïdes du sérum sanguin, les lavages aqueux sont obligatoirement précédés de lavages alcool-éthérés, afin de délipider le culot protéïdique.

Le culot protéïdique est alors prêt pour l'oxydation, réalisable, à l'aide d'une solution décimormale de bichromate de potassium contenant au choix de l'opérateur : 1° soit 50 % en volume d'acide sulfurique, maintenue pendant deux minutes à 142°, température d'ébullition du mélange, dans un petit ballon à col rodé, sous réfrigérant; 2° soit 70 % en volume d'acide sulfurique, maintenue pendant cinq minutes au bain-marie à eau bouillante, dans un simple tube à essai.

L'excès de liqueur bichromatée est dosé par iodométrie au moyen d'une solution décimormale d'hyposulfite de sodium.

Quel que soit le mode opératoire employé, il suffit pour connaître la quantité de protéïdes dans la prise d'essai de multiplier le nombre de centimètres cubes de liqueur bichromatée consommée par un coefficient d'oxydation sulfo-chromique représentant le poids en milligrammes de protéïdes

oxydés par 1 centimètre cube de liqueur bichromatée titrée. Ces coefficients, établis en utilisant des protéides sériques très purifiés sont : 0,92 d'après le premier mode opératoire, 0,87 d'après le second.

La méthode de dosage des albumines sérique, urinaire et céphalo-rachidienne, mise au point par M^{lle} POSTELLE, est simple, pratique, rapide, précise. Ne nécessitant aucun appareillage spécial, elle peut être avantageusement employée dans tous les laboratoires d'officine. On doit louer l'auteur d'avoir patiemment effectué et vérifié l'application aux liquides biologiques de cette nouvelle technique chromométrique. S. R.

MAZILLE (Marcel). Contribution à l'étude de la séparation des protéines sériques et des propriétés anaphylactiques et anticorps d'un immunosérum. Un vol. in-8° raisin, 142 pages, *Thèse Doct. Sc. nat.* (Faculté de Montpellier). Imp. Bosc et Riou, Lyon, 1944. — L'auteur expose les principales méthodes qui permettent de fractionner les divers constituants du sérum. Il décrit ensuite les propriétés physiques, chimiques et biologiques (par exemple anaphylactiques) propres à chacun des constituants jusqu'ici isolés, c'est-à-dire : globuline et albumine de HOFMEISTER, albumines de PIETTRE, euglobuline et globuline de MARCUS (Emil), protéine visqueuse et homoglobuline de DOLADILHE.

Reprenant plus spécialement l'étude de l'euglobuline, l'auteur définit avec précision les conditions de sa séparation, puis de son dédoublement en protéine visqueuse et en homoglobuline.

Chemin faisant, il décrit les techniques suivies (en particulier la technique de dialyso-électrolyse) et expose l'état des propriétés colloïdales, anaphylactiques..., de chaque produit de séparation. Ainsi se trouve posé l'important problème de la localisation des anticorps (en particulier hémolysines).

Ce très intéressant travail représente un apport précieux non seulement à l'étude de la constitution du sérum sanguin, mais encore à l'étude de la présence, dans telle ou telle partie de ce sérum, des anticorps. Il constitue donc, finalement, une belle contribution théorique et pratique (purification des sérums thérapeutiques) à l'étude de l'immunité. J. RÉGNIER.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

L'activation de la papaine. The activation of papain. FRUTON (J. S.) et BERGMANN (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 153. — Des expériences précédentes avaient déjà montré que la papaine peut être rendue inactive par combinaison avec la phénylhydrazine et réactivée ensuite par la benzaldéhyde. Les nouvelles expériences qui sont exposées dans cette note montrent que la papaine doit être considérée comme un apoenzyme qui est activable par des coenzymes tels que l'acide cyanhydrique, la cystéine et le glutathion. R. L.

Répartition des corps cétoniques dans les tissus. The distribution of ketone bodies in tissues. HARRISON (H. C.) et LONG (C. N. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 209. — Les rats auxquels on donne de l'extrait antéhypophysaire ou auxquels on injecte de la phlorhizine présentent une augmentation de la concentration des corps cétoniques dans le foie; il n'y a d'augmentation dans le muscle que lorsque la concentration dans le plasma sanguin atteint 70 à 80 milligr. pour 100. R. L.

Préparation et essai des fractions d'antéhypophyse, riches en substances cétoogènes et réduisant le quotient respiratoire. Preparation and assay of anterior pituitary fractions rich in ketogenic and respiratory quotient-reducing substances. GREAVES (J. D.), FREIBERG (I. K.) et JOHNS (H. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 243. — Des essais ont été effectués sur des rats au moyen de diverses fractions d'un extrait antéhypophysaire effectué initialement avec de la baryte au pH 11,4. Il n'a pas été possible de séparer, dans les fractions essayées, l'action anticétoogène de l'action sur le quotient respiratoire; les meilleures préparations étaient riches en facteur de croissance, mais contenaient seulement de petites quantités de principes lactogène et adrénocorticotrope. R. L.

Le pouvoir vitaminique K du 4-amino-2-méthyl-1-naphtol et du 4-amino-3-méthyl-1-naphtol. The vitamin K activity of 4-amino-2-methyl-1-naphthol and 4-amino-3-methyl-1-naphthol. EMMETT (A. D.), KAMM (O.) et SHARP (E. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 285. — La solubilité dans l'eau des préparations de facteur K réputé liposoluble présente un intérêt particulier pour l'emploi en gouttes ou en injections parentérales. Les deux produits essayés sont remarquables à ce sujet; le premier présente une activité égale à trois fois celle de la vitamine K₁ et l'autre environ deux fois. L'action sur le poulet comme sur le chien et sur l'enfant a très rapidement relevé le taux de la prothrombine, la chute de cette dernière étant causée soit par la jaunisse, soit par une fistule biliaire. R. L.

Conversion de l'acide palmitique en acides stéarique et palmitoléique chez les rats. The conversion of palmitic acid into stearic and palmitoleic acids in rats. DE WITT STETTEN jr et SCHOENHEIMER (R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, p. 329. — Des rats mâles de 130 à 150 gr. ont reçu pendant huit jours un régime synthétique normal additionné de deutéropalmitate d'éthyle. Ils avaient en moyenne augmenté de 35 gr. quand ils furent tués d'un coup sur la tête. L'examen des lipides des différentes parties du corps montre que 44 % environ du deutérium ingéré en combinaison avec l'acide palmitique se retrouve dans l'acide palmitique des tissus. Le taux de deutérium trouvé dans les autres fractions lipidiques montre qu'une partie de l'acide palmitique a été transformée en acide stéarique par fixation dans la chaîne de 2 atomes de carbone supplémentaires, une partie se trouve également dégradée en acides à chaîne plus courte, tandis qu'une autre partie est transformée, par désaturation, en acide palmitoléique, homologue de l'acide oléique. R. L.

Les cholinestérases du sang humain. Cholinesterases in the blood of man. ALLES (G. A.) et HAWES (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 2, p. 375. — Un dispositif à électrode de verre permet le dosage des cholinestérases par action sur l'acétylcholine et détermination des quantités hydrolysées. Les proportions d'enzymes trouvées dans le sang total, le sérum et les globules montrent des différences très nettes en relation avec la concentration de l'acétylcholine ou de ses dérivés, la concentration saline et le pH. R. L.

Procédés convenant à la préparation de composés antihémorragiques. Convenient procedures for the preparation of antihemorrhagic compounds. FISHER (L. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 2, p. 391. — Des techniques rapides et simplifiées sont proposées pour la préparation

de quelques composés antihémorragiques : 2-méthyl-1,4-naphtoquinone 2-méthyl-1,4-naphtohydroquinone, phthiocol, 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone (vitamine K₁) et 2-méthyl-1,4-naphtohydroquinone-disulfate de sodium.

R. L.

Pharmacodynamie.

Etude du mécanisme de la cessation des effets de l'acétylcholine sur les fibres lisses malgré un contact prolongé. Possibilité d'un phénomène d'adaptation. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 627-630.

P. B.

Différences de comportement du muscle lisse et du muscle strié vis-à-vis de l'acétylcholine. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1223-1225. — L'action contracturante de l'acétylcholine est de courte durée sur le muscle lisse et est persistante sur le muscle strié. Discussion des résultats.

P. B.

Potassium et acétylcholine. Différenciation par la spartéine. HAZARD (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1105-1108. — Le potassium tend à diminuer faiblement l'action muscarinique de l'acétylcholine et à augmenter ses effets nicotiniques. La spartéine inverse les effets vasculaires et cardiaques de l'acétylcholine, alors qu'elle renforce ceux de l'ion potassium.

P. B.

Magnésium et acétylcholine. Différenciation par le magnésium des effets de l'ion potassium de ceux de l'acétylcholine. HAZARD (R.) et WURMSER (M^{lle} L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1424-1427. — L'ion Mg accentue faiblement l'effet muscarinique de l'acétylcholine et diminue au contraire les effets hypertenseurs et vasoconstricteurs qu'elle exerce en présence d'atropine. Il apporte un nouvel élément de différenciation entre l'ion K et l'acétylcholine.

P. B.

Action de l'ion calcium sur les effets muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine. HAZARD (R.) et CHEYMOL (J.). *C. R. Soc. Biol.* 1939, **131**, p. 571-572. — Le calcium en excès ne modifie pas l'effet muscarinique de l'acétylcholine, mais en augmente fortement l'effet hypertenseur et vasoconstricteur.

P. B.

Effet sensibilisant des petites doses et antagoniste des grandes doses d'acétylcholine pour l'action vaso-constrictrice pour l'adrénaline. DIANELOPOLU (D.) et MARCU (I.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 21-24. — Les très petites doses d'acétylcholine sensibilisent les vaisseaux pour l'action vasoconstrictrice pour l'adrénaline et les grandes doses d'acétylcholine empêchent cette propriété.

P. B.

Sur les effets de l'injection intraveineuse continue d'acétylcholine chez le chien atropiné. TOURNADE (A.) et CHARDON (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 94-95. — En injection intraveineuse prolongée, à dose forte, chez le chien atropinisé, l'acétylcholine perd progressivement son pouvoir stimulant sur l'adréalinosecrétion. Il semble bien qu'il s'agisse en ce cas d'un phénomène d'épuisement, plutôt que d'adaptation.

P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :			
A. LESPAGNOL et R. MERVILLE. Essais systématiques de débromuration de dérivés α -dibromés par l'iode de sodium	65	Gaston ASTRE. Dépôt de natron avec gaines sur bulles au Boulou. . .	93
M.-M. JANOT et H. TRISTANT. Sur le dosage de la morphine, dans l'opium et dans ses principales préparations, par la méthode de la Pharmacopée française de 1937.	74	Vincent MASSA. Quelques observations sur l'acide ascorbique et les diastases oxydantes au cours de la germination des graines de pois.	97
A. GORIS et Yvonne BREUCNOT. Sur la conservation des solutions hypodermiques mises en ampoules (<i>suite et fin</i>).	84	H. COUTURIER. Dosage du calcium en présence d'acide phosphorique. . .	104
		Leçon inaugurale du Cours de Pharmacie galénique, par M.-M. JANOT.	107
		Bibliographie analytique :	
		1 ^{er} Livres nouveaux, Thèses	128

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Essais systématiques de débromuration de dérivés α -dibromés par l'iode de sodium.

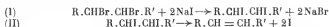
Assez récemment, dans un travail relatif à la préparation de dérivés de la série des stérols, SCHOENHEIMER [1] employa, pour effectuer la débromuration d'un dérivé α -dibromé, l'action de l'iode de sodium.

Ce procédé de débromuration est connu depuis longtemps et, d'une façon plus générale, l'action des iodures alcalins ou alcalino-terreux, sur les dérivés chlorés ou bromés, a fait l'objet de recherches de la part de plusieurs chimistes [2]. La plupart avaient en vue l'obtention de dérivés iodés par substitution de l'atome de brome par un atome d'iode dans le but d'établir un procédé commode de préparation de dérivés qu'il n'est pas possible d'obtenir directement. Citons, par exemple, l'obtention de la monoiodhydrine du glycol à partir de la monochlorhydrine, des iodures d'amyle et d'isopropyle à partir des bromures correspondants, de l'ester iodacétique à partir de l'ester dibromé, etc...

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

Ce n'est, en quelque sorte, qu'accessoirement que l'on trouve signalée l'allure particulière que prend l'action de l'iodure de sodium sur certains dérivés α -dibromés conduisant à des composés éthyléniques. Il est vraisemblable que l'action primitive de l'iodure de sodium consiste, ici encore, en une substitution du brome par l'iode et que la formation d'un dérivé éthylénique avec libération de ce métalloïde tient à l'instabilité du dérivé iodé intermédiairement formé et aussitôt décomposé.

L'action de l'iodure de sodium sur les dérivés α -dibromés peut être considérée comme susceptible, soit de s'arrêter au stade (I), soit de se poursuivre jusqu'au stade (II) en raison de l'instabilité du dérivé di-iodé intermédiaire.



FINKELSTEIN [3] signale cette formation de dérivés éthyléniques à propos du bromure d'éthylène, de l'acide dibromophénylpropionique et de l'acide dibromosuccinique. Par ailleurs, ERLÉNMEYER et MÜLLER [4] signalent l'action de l'iodure de sodium sur l'acide dibromobutyrique comme faisant retour à l'acide crotonique avec libération d'iode.

Il nous a semblé que cette réaction de débromuration avec formation de dérivés éthyléniques méritait une étude plus approfondie et qu'elle pourrait peut-être, dans certains cas, être adaptée à des fins analytiques.

Nous avons déjà appliqué cette réaction au dosage de l'acide cinnamique [5] par action du brome sur ce dernier, isolement du dérivé dibromé et dosage de l'iode libéré après action de l'iodure de sodium, et nous avons été tout naturellement amenés à étudier la généralité de ce processus de débromuration, particulièrement dans la série cinnamique. Pour tenter de pénétrer le mécanisme du comportement de certains dérivés, lors de cette réaction de débromuration, nous avons étendu ces recherches à certains produits s'écartant de la structure des dérivés cinnamiques.

Technique utilisée : Le composé dibromé (quelques centigrammes) est dissous dans 30 cm³ d'alcool et additionné de 5 cm³ d'une solution alcoolique d'iodure de sodium à 10 %. Le tout est porté à l'ébullition (au bain-marie, avec réfrigérant ascendant) pendant des temps variables ; on laisse refroidir et on dose l'iode libéré, par l'hypo-sulfite de sodium N/10, jusqu'à décoloration.

I. — DÉBROMURATION DE L'ACIDE DIBROMOPHÉNYLPROPIONIQUE ET SES ESTERS.

Nous avons préparé l'acide dibromophénylpropionique et ses esters

éthylrique, isobutylique et benzylique, par bromuration de l'acide cinnamique lui-même et des esters correspondants.

En comparant les vitesses de débromuration de ces dérivés, nous avons pensé qu'il serait peut-être possible de retrouver des faits analogues à ceux que l'un de nous a mis en évidence lors de la débromuration par le nitrate d'argent (1). Nous verrons plus loin qu'il n'en est rien et que l'acide dibromophénylpropionique et ses esters se comportent de façon sensiblement identique en présence d'iodure de sodium.

Le tableau ci-dessous montre que leur débromuration est rapide ; au bout de quinze minutes la réaction est complète.

Nous avons essayé également de mettre éventuellement en évidence une différence dans la vitesse de débromuration de l'acide dibromophénylpropionique d'une part, et de ses esters d'autre part, en faisant

	CARACTÈRES de pureté du produit		DÉBROMURATION					
	Point de fusion (°) en degrés	Brome %		Prise d'essai	Temps de chauffe	Hyposulfite de sodium N/10 en centimètres cubes	Atomes de brome correspondant à une molécule du produit	
		Trouvé	Calculé				Trouvés	Calculés
Acide dibromophénylpropionique.	200	51,7	51,94	5 cm ³ sol. N/50 5 cm ³ sol. N/50	15 min. 3 h.	2 2	2 2	2 2
Dibromophénylpropionate d'éthyle.	76	47,5	47,44	5 cm ³ sol. N/50 5 cm ³ sol. N/50	15 min. 3 h.	2 2	2 2	2 2
Dibromophénylpropionate de benzyle.	99	40,00	40,20	5 cm ³ sol. N/50 5 cm ³ sol. N/50	15 min. 3 h.	2 2	2 2	2 2
Dibromophénylpropionate d'isobutyle.	59	44,00	43,9	5 cm ³ sol. N/50 5 cm ³ sol. N/50	15 min. 3 h.	2 2	2 2	2 2

2. Ce sont là les points de fusion effectivement mesurés. La littérature indique les suivants :

Acide dibromophénylpropionique (199°, 200°, 203°, 204°). *Lieb. Ann. Ch.*, **147**, p. 91.
 Dibromophénylpropionate d'éthyle (60°). *Ber. d. d. chem. Ges.*, **11**, p. 1221.
 Dibromophénylpropionate d'isobutyle (59°-60°). *J. of chem. Soc.*, **83**, p. 677.
 Dibromophénylpropionate de benzyle (95°). *Bull. Soc. chim.*, 1938, **5**, p. 1200.

1. La débromuration par le nitrate d'argent (LESPAGNOL, HERLEMONT et G. STERN (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1^{er} mai 1939, (8^e s.), **29**, n° 9, p. 453) provoque le départ d'une molécule d'acide bromhydrique avec formation d'un dérivé éthénique bromé (qui peut éventuellement perdre secondairement un carboxyle).

Dans la série des esters dibromophénylpropioniques, cette réaction est d'autant plus lente que la copule alcoolique croît en importance et semble pouvoir être, pour cette raison, rattachée à un empêchement stérique.

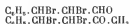
varier la température de la réaction. Mais, que ce soit à la température du laboratoire (où la débromuration est appréciable, mais extrêmement lente), ou à des températures de 40° ou 50°, tous ces dérivés se comportent de façon sensiblement identique.

Dans les composés dont il vient d'être question et qui répondent à la structure générale :



la proximité du carboxyle d'une part, et du noyau benzénique d'autre part, sont les deux facteurs susceptibles d'influer sur la mobilité des atomes de brome. Dans les essais qui vont suivre, nous avons fait varier ces deux facteurs en modifiant la nature des groupements voisins des halogènes.

II. — DÉBROMURATION DE L'ALDÉHYDE DIBROMOPHÉNYLPROPIONIQUE ET DE LA DIBROMOBENZALACÉTONE.



L'aldéhyde dibromophénylpropionique est préparé [6] par action du brome sur l'aldéhyde cinnamique en solution dans le sulfure de carbone. Après évaporation du solvant dans le vide, le résidu est repris par l'éther de pétrole et recristallisé dans ce solvant.

P. F. : 45° [7].

Brome % : Trouvé, 54,40; calculé, 54,77.

La benzylidène-acétone est préparée par action de l'acétone sur l'aldéhyde benzoïque en milieu alcalin, extraction au benzène, distillation sous pression réduite [8].

Son dérivé dibromé est préparé [9] par action du brome en milieu chloroformique. L'excès de brome est enlevé par une solution aqueuse de gaz sulfureux; la liqueur chloroformique, lavée à l'eau et évaporée dans le vide laisse un résidu que l'on fait recristalliser dans l'alcool.

P. F., 124° [9].

Brome % : Trouvé, 52,07; calculé, 52,38.

Soumis à la débromuration, les dérivés obtenus par bromuration de l'aldéhyde cinnamique et de la benzylidène-acétone sont aussi rapidement débromés que les produits obtenus à partir des dérivés cinnamiques.

Le groupe carbonyle a le même effet sur la mobilité des atomes de brome que le groupement carboxyle libre ou estérifié.

III. — DÉBROMURATION DE L'ALCOOL DIBROMOPHÉNYLPROPIONIQUE.



Après avoir étudié l'influence du carboxyle et du carbonyle, il

	POIDS moléculaire	DÉBROMURATION				
		Prise d'essai	Temps de chauffe	Hyposulfite de sodium N/10 en centimètres cubes	Atomes de brome correspondant à une molécule de produit	
					Trouvés	Calculés
Aldéhyde dibromophényl- propionique.	292	0,050	15 min.	3,45	2	2
		0,050	3 h.	3,45	2	2
Dibromobenzal- acétone.	306	0,053	15 min.	3,40	2	2
		0,053	3 h.	3,40	2	2

paraissait intéressant d'examiner l'action de fonctions appartenant à un groupe différent, comme les fonctions alcool et hydrocarbure.

L'alcool dibromophénylpropylique est obtenu par bromuration de l'alcool cinnamique en solution étherée [40] (P. F. 74°). Ainsi que le montre le tableau ci-après, la débromuration de ce composé par l'iodure de sodium est moins rapide que celle des dérivés carboxylés et carbonylés. Elle demande, en effet, une heure pour être totale, alors que, dans les premiers cas, elle est réalisée en quinze minutes.

	POIDS moléculaire	BROME %		DÉBROMURATION				
		Trouvé	Calculé	Prise d'essai	Temps de chauffe	Hyposulfite de sodium N/10 en centimètres cubes	Atomes de brome correspondant à une molécule de produit	
							Trouvés	Calculés
Alcool dibromo- phényl- propionique.	294	54,21	54,41	0,021	15 min.	1,13	1,64	2
				0,021	1/2 h.	1,20	1,65	2
				0,021	1 h.	1,40	2	2
				0,021	3 h.	1,40	2	2

IV. — DÉBROMURATION DU DIBROMOPROPYLBENZÈNE.

Cette étude nécessitait la préparation du dérivé :



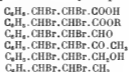
obtenu avec un faible rendement, à côté de propylbenzène, par réduc-

tion de l'alcool cinnamique par le sodium et l'alcool absolu [14]. Pour l'étude que nous nous proposons de réaliser, il importait peu que le dérivé éthénique soit souillé de l'hydrocarbure saturé. Aussi n'avons-nous pas tenté sa séparation et avons-nous effectué les essais de débromuration sur le composé brut obtenu par bromuration du mélange obtenu lors de la réaction précédente. Nous avons comparé les résultats de la débromuration à la quantité totale de brome dosé par argentimétrie après hydrolyse prolongée par la potasse.

PRISE d'essai de produit brut	BROME TOTAL (dosé après hydrolyse alcaline) %	DÉBROMURATION PAR L'IODURE			
		Temps de chauffage	S ₂ O ₃ Na ₂ N/10 en centimètres cubes	Brome trouvé %	Pourcentage de débromuration
0,050	34	15 min.	0,40	1,6	4,6
		3 h.	0,40	6,4	18
		5 h.	1	16	46
		10 h.	2	32	94
		15 h.	2	32	94

La vitesse de débromuration de ce dernier dérivé est donc, elle aussi, infiniment moins rapide que celle des dérivés carbonylés ou carboxylés.

Dans les expériences précédentes ayant porté sur les dérivés :



un élément est resté commun, puisque tous ces dérivés possèdent un groupement benzénique voisin de la fonction halogénée.

Les expériences décrites ci-après sont relatives à des composés ne possédant plus de noyau benzénique, que l'on a remplacé soit par un groupe CH₃ (acide dibromobutyrique), soit par un carboxyle (acide dibromosuccinique).

V. — DÉBROMURATION DE L'ACIDE DIBROMOSUCCINIQUE.



Cet acide est obtenu [12] par action du brome sur l'acide fumarique en solution acétique, en tube scellé, à 100°. Recristallisation dans l'alcool. Le produit se sublime sans fondre :

Brome % : Trouvé, 57,85; calculé, 57,95.

Acidité sur 0 gr., 0318 (en centimètres cubes NaOH N/10) :

Trouvé, 2 cm³, 30; calculé, 2 cm³, 31.

Soumis à l'action de l'iodure de sodium, ce produit est débromé aussi rapidement que l'acide dibromophénylpropionique.

	POIDS moléculaire	DÉBROMURATION				
		Prise d'essai	Temps de chauffe	Hyposulfite de sodium N/10 en centimètres cubes	Atomes de brome correspondant à une molécule du produit	
					Trouvés	Calculés
Acide dibromo- succinique.	276	0,0243	15 min.	1,75	2	2
			1/2 h.	1,75	2	2
			5 h.	1,75	2	2

VI. — DÉBROMURATION DE L'ACIDE DIBROMOBUTYRIQUE.



Cet acide s'obtient [13] par bromuration de l'acide crotonique en solution sulfocarbonée. On lave à l'eau chargée d'anhydride sulfureux puis à l'eau distillée. On évapore dans le vide et on fait recristalliser dans l'éther de pétrole.

P. F. : 87° [13].

Brome % : Calculé, 64,04; trouvé, 65.

Acidité sur 0 gr. 045 (en centimètres cubes NaOH N/10) :

Trouvé, 1 cm³ 85; calculé, 1 cm³ 83.

Voici les résultats de nos expériences de débromuration.

	POIDS moléculaire	DÉBROMURATION				
		Prise d'essai	Temps de chauffe	Hyposulfite de sodium N/10 en centimètres cubes	Atomes de brome correspondant à une molécule de produit	
					Trouvés	Calculés
Acide dibromo- butyrique.	246	0,023	15 min.	0,70	0,80	2
			1/2 h.	0,90	1	2
			5 h.	0,90	1	2

Cette débromuration, d'ailleurs assez lente, et se limitant sensiblement à un atome de brome, nous a semblé bien étrange et d'autant que l'action de l'iodure de sodium sur l'acide dibromobutyri-

que est signalée comme faisant retour à l'acide crotonique. Nous avons pensé qu'à côté de la débromuration par l'iodure de sodium, s'effectuant avec libération d'iode, il pouvait se produire une décomposition sous l'influence de la chaleur, avec départ d'acide bromhydrique, ne donnant évidemment pas d'iode avec l'iodure de sodium. Cette hypothèse s'est révélée exacte, puisque l'acide dibromobutyrique, soumis à l'ébullition en milieu alcoolique, donne une liqueur dont l'acidité (venant de l'acide bromhydrique formé) va s'accroissant avec la durée de l'ébullition.

	PRISE D'ESSAI	DOSAGE DE L'ACIDITÉ en centimètres cubes NaOH N/10	
		Avant ébullition	Après ébullition
		Acide dibromobutyrique.	0,0238

Bien que cette réaction parasite dont nous venons de parler, rende malaisée l'interprétation des faits, on peut déduire, semble-t-il, de l'allure de la débromuration par l'iodure de sodium qu'elle reste rapide, et que sa vitesse est sensiblement du même ordre que celle que l'on constate avec l'acide dibromophénylpropionique.

La proximité d'un carboxyle apparaît donc comme un facteur prépondérant dans l'accroissement de la vitesse de débromuration à l'iodure de sodium. D'ailleurs, les expériences ci-dessous rapportées, effectuées avec l'acide dibromo-undécanoïque montrent que l'éloignement du carboxyle ralentit considérablement la vitesse de débromuration.

VII. — DÉBROMURATION DE L'ACIDE DIBROMO-UNDÉCANOÏQUE.



Cet acide est obtenu par bromuration de l'acide undécylénique [14] en solution étherée. Après enlèvement du brome en excès, lavage à l'eau, évaporation, on obtient un produit pâteux, qui, broyé sous éther de pétrole, peut être essoré.

P. F. : 38° [14].

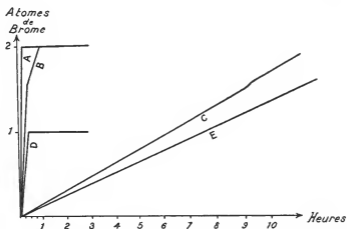
Brome % : Calculé, 46,51; trouvé, 46,49.

Acidité sur 0,053 (en centimètres cubes NaOH N/10) :

Trouvé, 1 cm³ 50; calculé, 1 cm³ 53.

Cette débromuration, extrêmement lente, n'est même pas totale en vingt heures.

	POIDS moléculaire	DÉBROMURATION				
		Prise d'essai	Temps de chauffe	Hyposulfite de sodium N/10 en centimètres cubes	Atomes de brome correspondant à une molécule de produit	
					Trouvés	Calculés
Acide dibromo- undécanoïque.	344	0,109	15 min.	0,15	0,04	2
		0,109	1 h.	0,30	0,08	2
		0,109	3 h.	1	0,32	2
		0,109	5 h.	2,50	0,80	2
		0,109	10 h.	3,80	1,21	2
		0,109	20 h.	5,85	1,87	2



Interprétation des courbes : Courbe A, acide dibromophénylpropionique et ses esters, aldéhyde dibromophénylpropionique, dibromobenzalacétone, acide dibromosuccinique; courbe B, alcool dibromophénylpropionique; courbe C, dibromopropylbenzène; courbe D, acide dibromobutyrique; courbe E, acide dibromo-undécanoïque.

CONCLUSIONS. — Il résulte de nos essais que la réaction de débromuration des dérivés dibromés en α nécessite pour s'effectuer rapidement la proximité de certains groupements, parmi lesquels s'inscrivent, en premier lieu, le carboxyle libre ou estérifié et le carbonyle.

A. LESPAGNOL.

R. MERVILLE.

(Laboratoire de Chimie organique et pharmaceutique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SCHOENHEIMER (Rudolf). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **410**, p. 461.
- [2] PERKIN (W. H.) et DUPPA (B. F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1859, **49**, p. 93 et : *Liebig's Ann. d. Chem.*, 1859, **412**, p. 125. — VAN ROMBURGH (P.). *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1882, **1**, p. 151 et : *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1883, **16**, p. 392. — HENRY (L.). *Bull. Acad. roy. Belgique*, 1890, (3^e s.), **49**, p. 348 et : *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1891, **24**, *Ref.*, p. 74. — SPINDLER (Heinrich). *Liebig's Ann. d. Chem.*, 1885, **231**, p. 257. — FINKELSTEIN (Hans). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1910, **43**, p. 1528.
- [3] FINKELSTEIN (Hans). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1910, **43**, p. 1530.
- [4] ERLENMEYER (E.) et MÜLLER (C. L.). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1882, **15**, p. 49.
- [5] LESPAGNOL (A.) et MERVILLE (R.). *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1942 (à l'impression).
- [6] ZINCKE (Th.) et HAGEN (D. von). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1884, **17**, p. 1814.
- [7] STRAUS (F.). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1909, **42**, p. 2875.
- [8] PALFRAY (L.) et TRÉPOUËL (J. et M^{me} J.). *Synthèses organiques*, Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1935, p. 132.
- [9] CLAISEN (L.) et CLAPARÈDE (A.). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1881, **14**, p. 2462.
- [10] GRIMAUD (Edouard). *Bull. Soc. chim.*, 1873, (2^e s.), **20**, p. 120.
- [11] KLAGES (August). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1906, **39**, p. 2589.
- [12] MICHAEL (Arthur). *Journ. für prakt. Chem.*, 1895, (2^e s.), **52**, p. 294.
- [13] MICHAEL (A.) et NORTON (L. M.). *Amer. chem. Journ.*, 1880, **2**, p. 12.
- [14] KRAFFT (F.). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1877, **10**, p. 2035.

**Sur le dosage de la morphine dans l'opium
et dans ses principales préparations
par la méthode de la Pharmacopée française de 1937.**

La nécessité d'unifier le *titre* des préparations éminemment actives, et en particulier celui des préparations de drogues dites « héroïques » s'est imposée depuis la fin du XIX^e siècle. C'est ainsi que des représentants qualifiés des principaux pays du monde se réunirent à Bruxelles en 1902, dans le but de fixer ces titres internationaux.

La conséquence logique d'une telle mesure devait être l'adoption de *méthodes* également internationales de détermination de ces principes actifs ; or, on sait qu'en dépit de nouvelles réunions ou conférences tenues tant à Bruxelles qu'à Genève, l'accord est encore loin d'être aujourd'hui réalisé.

Cependant, parmi toutes les drogues héroïques étudiées, l'une d'entre elles, l'opium, avec ses diverses préparations, a retenu d'une façon permanente l'attention. En raison de ses propriétés stupéfiantes, se prêtant, en dehors de la thérapeutique, à un large emploi par les toxicomanes, l'opium est l'objet d'une réglementation internationale. Aussi a-t-il été créé, au sein même de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, une Commission permanente qui a reçu

pour mission d'élaborer une méthode internationale de dosage de la morphine, susceptible d'être adoptée par toutes les pharmacopées nationales.

C'est cette méthode, publiée seulement en 1938 dans le *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations* [5] qui figure déjà, à des détails près, dans la Pharmacopée française de 1937 [2] et sur laquelle nous avons été amenés à faire quelques observations.

I. — LA MÉTHODE DU CODEX DE 1937 SES AVANTAGES SUR LA MÉTHODE DU CODEX DE 1908

La méthode du *Codex* de 1937 est à l'abri de nombreux reproches, qui furent faits à celle du *Codex* de 1908, et dont un excellent exposé figure dans un mémoire dû à M. le professeur A. GORIS et à M^{lle} J. FOURMONT [3], publié en 1932 dans ce *Bulletin*.

Les principaux de ces reproches étaient les suivants :

1° Non-détermination préalable du pourcentage d'humidité de l'opium et température de dessiccation très discutable ;

2° Mesure *volumétrique* de la quantité d'eau intervenant dans l'épuisement calcique ;

3° Evaluation arbitraire de la partie extractive dissoute, en fixant à 52 cm³ les deux tiers de la prise d'essai, fraction sur laquelle porte le dosage ;

4° Précipitation d'une morphine colorée et adhérent aux parois ;

5° Abstraction, dans le résultat, de la portion de morphine non précipitée, restant dans les eaux-mères ;

6° Présence de chaux au sein de la morphine précipitée, faussant la pesée ultérieure de l'alcaloïde. Le taux de cette chaux a été estimé, dans les meilleures conditions, à 0,2-0,5 % (DEBOURDEAUX) [*Journ. Pharm. et Chim.*, 1911, (7^e s.). 4, p. 105] ;

7° Dessiccation de la morphine à 100° ; ce qui fournit un produit inconstant quant à son degré d'hydratation ;

8° Evaluation de la morphine en morphine hydratée à une molécule d'eau.

La méthode de la Pharmacopée de 1937, dérivée de la méthode internationale, elle-même inspirée de celle de la Pharmacopée britannique de 1914, et des travaux de VAN ITALIE [6], comprend :

1° Une détermination de l'humidité F, rapportée à 100 gr. d'opium.

2° Une mesure *pondérale* de la quantité d'eau nécessaire à l'épuisement calcique ;

3° Une évaluation expérimentale de l'extrait aqueux calcique E rapporté à 100 gr. d'opium ;

4° Une précipitation de la morphine en présence d'alcool et

d'éther, avec agitation énergique du flacon, ce qui fournit une morphine blanche et bien cristallisée ;

5° Une correction empirique pour la quantité de morphine non précipitée, évaluée, pour les 25 gr. de filtrat, à 1 cm³ de solution décimale, soit 0 gr.,0285 de morphine anhydre ;

6° Une élimination de la chaux par dissolution de la morphine (et des traces de narcotine qui l'accompagnent) au moyen de l'alcool méthylique chaud, une grande dilution aqueuse de la solution alcoolique assurant à la fin du dosage une ionisation convenable du milieu ;

7° Un dosage acidimétrique de la morphine, en présence de rouge de méthyle ;

8° Expression du résultat en morphine anhydre, rapporté à l'opium brut, humide et à l'opium sec.

Les différences entre la méthode de la Pharmacopée de 1937 et la méthode internationale sont les suivantes :

a) La méthode du *Codex* de 1937 ne précise pas la qualité des filtres en verre poreux, alors que ceux-ci doivent être d'une contenance de 30 cm³, à plaque poreuse ayant un diamètre de 30 mm. dont la porosité moyenne, exprimée en μ , doit être de 15 à 40 pour la filtration du liquide d'extraction calcique et de 5 à 15 pour la séparation de la morphine précipitée. C'est ce que la méthode internationale précise en conseillant par exemple les filtres 3G3 et 3G4 de SCHOTT et GEN., Iéna, respectivement pour le premier et pour le second cas ;

b) Le lavage de la morphine précipitée qui est effectué, dans la méthode internationale, par de l'eau morphinée, dont le mode de préparation est précisé, est pratiqué, selon la méthode du *Codex* de 1937, au moyen d'eau saturée de morphine et d'éther, dont on ne donne pas le mode d'obtention ;

La méthode internationale est également plus précise dans la description des divers autres réactifs mis en œuvre.

c) Enfin, différents tours de main et précautions à observer sont indiqués (notamment pour éviter le « grimpage » de la morphine), que l'opérateur a tout intérêt à ne pas négliger.

*Remarques concernant les formules utilisées
pour le calcul de la teneur en morphine.*

I. — MÉTHODE INTERNATIONALE ET MÉTHODE DU *Codex* DE 1937.

1° Il est avantageux d'éviter le calcul du facteur E en exprimant les résultats directement en fonction de la valeur de l'extrait aqueux

calciq M, déterminé expérimentalement ; pour le montrer, le plus simple est d'examiner comment sont établies les formules actuelles : F est l'humidité rapportée à 100 gr. d'opium.

Calculons l'extrait aqueux calciq E rapporté à 100 gr. d'opium. Les 3 gr. de filtrat ayant laissé un poids Mgr. d'extrait sec, renfermaient la quantité d'eau complémentaire de (3-M) grammes ; 1 gr. d'eau a donc dissous

$$\frac{M}{3-M}$$

Les 45 gr. de mélange (opium-chaux-eau) renferment une quantité d'eau exprimée par :

$$40 + \frac{4F}{100} \\ \text{(eau ajoutée) + (eau apportée par 4 grammes d'opium).}$$

L'extrait aqueux calciq correspondant aux 4 gr. d'opium initiaux est égal à

$$e = \frac{M}{3-M} \times \left(40 + \frac{4F}{100}\right) \quad (3)$$

et rapporté à 100 gr., il est

$$E = \frac{M}{3-M} \times \left(40 + \frac{4F}{100}\right) \times \frac{100}{4} = \boxed{\frac{(4.000 + F) M}{3-M}}$$

C'est la première formule indiquée au *Codex*.

On prélève 25 gr. de liquide extractif, dont on précipite une quantité de morphine, correspondant à $A \text{ cm}^3$ de solution acide N/10. On ajoute un facteur correctif de 1 cm^3 , représentant 0 gr.,0285 de morphine anhydre, que l'on considère comme restant non précipitée dans les 25 gr. de liquide extractif, ce qui correspond à une solubilité de 0,114 %.

Soit une teneur corrigée en morphine anhydre pour ces 25 gr. de

$$(A + 1) \times 0 \text{ gr.}, 0285.$$

Ces 25 gr. représentent une partie aliquote d'une liqueur extractive totale, provenant des 4 gr. d'opium, dont le poids théorique serait :

$$40 + \frac{4F}{100} + \frac{4E}{100} \quad (4) \\ \underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{(eau totale)}} + \text{(extrait calciq dissous e).}$$

La totalité de la liqueur extractive renfermait donc une quantité de morphine anhydre exprimée par :

$$\frac{(A + 1) \times 0,0285}{25} \times \left(40 + \frac{4F}{100} + \frac{4E}{100}\right)$$

et 100 gr. d'opium *humide* renferment :

$$\frac{(A + 1) \times 0,0285}{25} \times \left(40 + \frac{4F}{100} + \frac{4E}{100}\right) \times \frac{100}{4}. \quad (5)$$

que l'on résout en :

$$\boxed{\frac{(A + 1) \times (1.000 + E + F) \times 0,114}{100}} \quad (1)$$

On rapporte à l'opium *sec* en multipliant par $\frac{100}{100 - F}$, ce qui conduit à l'expression :

$$\boxed{\frac{(A + 1) (1.000 + E + F) 0,114}{100 - F}} \quad (2)$$

formules données par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations et par le *Codex* de 1937.

Elimination du facteur E. — On peut facilement éliminer le facteur E des formules finales. Il suffit de remplacer le terme $\frac{4E}{100} = e$ par sa valeur (3) dans l'expression (4) qui devient :

$$40 + \frac{4F}{100} + \left(40 + \frac{4F}{100}\right) \frac{M}{3 - M} = \left(40 + \frac{4F}{100}\right) \frac{3}{3 - M}.$$

La formule (5) devient :

$$\frac{(A + 1) \times 0,0285}{25} \times \left(40 + \frac{4F}{100}\right) \times \frac{3}{3 - M} \times \frac{100}{4}$$

soit pour (1) en effectuant :

$$= \frac{(A + 1) (1.000 + F)}{(3 - M) 100} \times 0,342 \quad (1 \text{ bis})$$

et pour (2) :

$$\frac{(A + 1) (1.000 + F)}{(3 - M) (100 - F)} \times 0,342. \quad (2 \text{ bis})$$

2° Il est avantageux d'éliminer le facteur F de la formule qui donne la teneur en morphine de l'opium ; on y arrive, sans complication de la technique, par l'artifice suivant, qui suppose toutefois que l'humidité a été déterminée avant la mise en train du dosage de la morphine :

La quantité d'eau *totale* présente dans le liquide d'extraction correspondant à 4 gr. d'opium est fixée exactement à dix fois la prise d'essai, soit 40 gr. Il en résulte qu'au lieu d'ajuster le poids à 45, poids fixé au *Codex*, on ajuste à $45 - \frac{4F}{100}$ grammes, poids inférieur

à 45 gr. de la quantité d'eau perdue à l'étuve à 105°.

3 gr. de filtrat, laissant un résidu de M grammes contiennent 3—M d'eau. 1 gr. d'eau a donc dissous $\frac{M}{3-M}$.

Les 40 gr. d'eau totale ont dissous $\frac{40M}{3-M}$ fournissant une liqueur d'extraction pesant $40 + \frac{40M}{3-M}$ grammes.

Les 25 gr. de filtrat prélevés sur cette liqueur pour la précipitation de la morphine en constituent une partie aliquote dont on précipite un poids de morphine qui est saturé par A cm³ de solution chlorhydrique décinormale. Ajoutons à ces A cm³, 1 cm³ de correction pour la quantité de morphine restant dans les 25 cm³ d'eaux-mères, adoptant ainsi le facteur de solubilité du *Codex*.

Les 25 gr. de filtrat renfermaient donc une quantité de morphine, exprimée en morphine anhydre par :

$$(A + 1) \times 0,0285.$$

Et la totalité de la liqueur renfermait :

$$(A + 1) \times 0,0285 \times \frac{40 + \frac{40M}{3-M}}{25}.$$

Cette quantité correspond à 4 gr. d'opium. Pour 100 gr. d'opium, on trouve :

$$(A + 1) \times 0,0285 \times \frac{40 + \frac{40M}{3-M}}{25} \times \frac{100}{4}$$

soit, après résolution :

$$\boxed{3,42 \times \frac{A + 1}{3 - M}} \quad (2^{er})$$

formule simplifiée, où n'interviennent plus que deux facteurs.

Si l'on désire rapporter le résultat à l'opium desséché, il suffit de multiplier par le coefficient $\frac{100 - F}{100}$ ce qui donne la seconde formule :

$$3,42 \frac{A + 1}{(3 - M)(100 - F)} \quad (3^{ter})$$

Critique de la méthode. — La méthode internationale et celle de la Pharmacopée de 1937 sont sujettes à différentes critiques :

1° *La correction pour l'évaluation de la morphine non précipitée* restant dans les eaux-mères des 25 cm³ de liqueur extractive calcique est fixée arbitrairement à 0 gr.,0285 de morphine, elle est donc

légèrement supérieure à celle admise par la Pharmacopée britannique de 1914, fixée à 50 milligr. pour 50 cm³ ; supérieure aussi à celles trouvées expérimentalement par différents chercheurs en appliquant la méthode du *Codex* de 1908, soit 50 milligr. pour 52 cm³ (BONHOURE) [4] et 32 milligr. pour 52 cm³ (LECLÈRE) [4].

Cette quantité de morphine non dosée, contrairement à l'opinion des auteurs précédents, n'est certainement pas fixe ; elle varie notamment en fonction de la température, mais bien que ces chercheurs n'aient pas précisé la température de leurs expériences, la différence éventuelle entre ces températures ne suffirait pas à justifier les écarts énormes entre leurs résultats !

Pour être exact, il faudrait déterminer avec précision la température T pour laquelle la correction du *Codex* se trouve vérifiée, et adopter un facteur correctif variable avec la température à laquelle l'essai a été pratiqué.

2° La dissolution de la morphine par l'alcool méthylique chaud entraîne toute la morphine et éventuellement un peu de narcotine, qui l'accompagne tout au long du dosage. Mais les traces de chaux, ayant pu se fixer sur le précipité, restent sur le filtre et, si l'on suit exactement les indications prescrites lors du titrage acidimétrique, le résultat doit présenter une précision des plus satisfaisantes.

3° Le virage du rouge de méthyle ne présente pas une netteté suffisante dans le milieu où s'effectue le dosage ; il semble possible de choisir un indicateur plus avantageux.

Des recherches sont en cours, destinées à améliorer différents détails de la technique et à éviter autant que possible les défauts signalés ; les résultats en seront communiqués ultérieurement.

II. — APPLICATION AU DOSAGE DE LA MORPHINE

DANS LES PRINCIPALES PRÉPARATIONS OPIACÉES DU CODEX

TEINTURE D'OPIMUM ET LAUDANUM DE SYDENHAM.

Dans l'article « Teinture d'opium » on relève une première erreur : la prise d'essai qui, comme pour le laudanum, est choisie pour correspondre à 4 gr. d'opium, doit se chiffrer par 40 gr. et non 30 gr. comme il est indiqué.

Ensuite, il est prescrit de traiter l'extrait séché à 103°, pulvérisé, provenant des 40 gr. de la prise d'essai « qui correspond à 4 gr. d'opium, comme il est dit à l'article OPIMUM (voir page 612) en complétant le poids à 41 gr. au lieu de 45 et en faisant $F = 0$ dans la formule (1) permettant de calculer le pourcentage en morphine ».

Cette adaptation simpliste de la formule (1) de l'article OPIMUM ne

peut conduire qu'à un résultat erroné : pour éliminer le facteur F, il eût fallu que le poids d'eau ajouté fût, non point le poids nécessaire pour compléter le poids à 45 gr., mais un poids connu, 40 gr. par exemple (comme dans le dosage de la morphine dans l'opium).

Si on effectue le calcul en s'efforçant de suivre les indications du *Codex* :

Les 41 gr. du mélange renferment d'une part l'extrait sec provenant de 40 gr. de préparation, soit $(100 - F) \times \frac{40}{100}$.

F étant le pourcentage de perte à la dessiccation, et d'autre part la quantité d'eau complémentaire, (compte tenu de l'hydroxyde de calcium : 1 gr.), exprimée par :

$$40 - (100 - F) \times \frac{40}{100} = \frac{4F}{10}.$$

1 gr. d'eau ayant dissous une fraction d'extrait $\frac{M}{3 - M}$ fournit une quantité de filtrat calcique égale à $\frac{3}{3 - M}$.

La totalité de l'eau ajoutée fournit donc théoriquement une quantité de filtrat égale à :

$$\frac{4F}{10} \left(\frac{3}{3 - M} \right)$$

dont les 25 gr. sur lesquels porte le dosage proprement dit constituent une partie aliquote.

Ces 25 gr. renferment une quantité corrigée de morphine exprimée par $(A + 1) 0,0285$, la totalité du filtrat calcique contenait

$$(A + 1) \times 0,0285 \times \frac{\frac{4F}{10} \times \frac{3}{3 - M}}{25},$$

quantité correspondant à 40 gr. de teinture ; 100 gr. de teinture renferment donc :

$$(A + 1) \times 0,0285 \times \frac{\frac{4F}{10} \times \frac{3}{3 - M}}{25} \times \frac{100}{40} = \frac{A + 1}{3 - M} \times \frac{F}{100} \times 0,342.$$

On constate que le facteur F subsiste dans la formule finale, contrairement aux indications du *Codex*.

Si, au contraire, la quantité d'eau ajoutée avait été de 40 gr., elle aurait dissous $40 \times \frac{M}{3 - M}$ contenus dans une quantité théorique de filtrat de $40 \times \frac{3}{3 - M}$ et l'extrait aqueux calcique E rapporté à 100 gr. de teinture deviendrait :

$$= \frac{3}{3 - M} \times 100.$$

Les 25 gr. de filtrat étant une partie aliquote de $40 \times \frac{3}{3-M}$, la totalité du filtrat renfermait :

$$(A + 1) 0,0285 \times \frac{40 \times 3}{3-M} = \frac{3,42}{25} \times \frac{A + 1}{3-M}$$

et 100 gr. de préparation contiennent :

$$\frac{A + 1}{3-M} \times \frac{3,42}{25} \times \frac{100}{40} = 0,342 \frac{A + 1}{3-M}.$$

Cette formule exprimant la teneur en morphine anhydre est également valable pour le laudanum de SYDENHAM.

II. — EXTRAIT D'OPIMUM.

Le *Codex* de 1937 prescrit d'opérer comme il est indiqué à l'article « Opium de Smyrne » (1), « en opérant sur une prise d'essai de 3 gr., mais en complétant le poids à 44 gr. au lieu de 45, et en remplaçant, dans la formule (1) permettant de calculer le pourcentage en morphine, le coefficient 0,114 par le coefficient 0,152 ».

Si on essaie d'effectuer les calculs :

Les 44 gr. du mélange (eau + extrait + chaux) renferment une quantité totale d'eau de :

$$40 + \frac{3F}{100} \quad (F = \text{humidité } \%)$$

(eau ajoutée) + (eau apportée par les 3 grammes d'extrait).

1 gr. d'eau ayant dissous $\frac{3}{3-M}$, la quantité d'extrait aqueux calcique rapportée à 100 gr. d'extrait d'opium se trouve exprimée par :

$$E = \frac{M}{3-M} \left(40 + \frac{3F}{100} \right) \times \frac{100}{3}$$

soit :

$$E = \frac{(4.000 + 3F) M}{3(3-M)}.$$

La totalité théorique du filtrat étant :

$$40 + \frac{3F}{100} + \frac{3E}{100}$$

(eau) + (partie de l'extrait passée en solution).

il en résulte que le titre en morphine de l'extrait est exprimé par la formule :

$$(A + 1) \times 0,0285 \times \frac{40 + \frac{3F}{100} + \frac{3E}{100}}{25} \times \frac{100}{3} = \frac{(4.000 + 3/4 F + 3/4 E) (A + 1)}{100} \times 0,152$$

1. L'article en question est en réalité intitulé « Opium officinal ».

formule que l'on ne saurait identifier à celle indiquée par le *Codex* et qui serait :

$$\frac{(1.000 + E + F)(A + 1)}{100} \times 0,152.$$

Cette dernière formule est donc erronée.

Il nous paraît logique de choisir pour l'extrait d'opium une prise d'essai de 2 gr., correspondant à la même teneur en morphine que 4 gr. de poudre d'opium ou 40 gr. de teinture.

La quantité d'eau est encore de 40 gr. et le dosage est poursuivi comme dans le cas de la poudre d'opium. Avec notre procédé (quantité d'eau totale = 40 gr.), la formule simplifiée donnant la teneur en morphine de l'extrait a pour expression :

$$6,84 \times \frac{A + 1}{3 - M}$$

III. — EXTRAIT TOTAL D'OPIMUM.

Des considérations analogues aux précédentes conduiraient à pratiquer le dosage de l'*extrait total d'opium* sur une prise d'essai de 0 gr.,80, le pourcentage en morphine étant exprimé théoriquement par la formule :

$$17,4 \times \frac{A + 1}{3 - M}$$

CONCLUSIONS GÉNÉRALES. — Les formules auxquelles nous avons abouti pour les diverses préparations sont simples et directement comparables ; leurs coefficients dérivent les uns des autres ; ils sont proportionnels aux concentrations en morphine dans les préparations correspondantes.

M.-M. JANOT.

(Laboratoire de Pharmacie galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

H. TRISTANT,

Chef du Laboratoire de contrôle
des Etablissements DARRASSE FRÈRES,
à Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BONBOURE (J. M.). Etude du dosage de la morphine par le procédé de la Pharmacopée française. *Thèse Doct. Pharm. Univ. Lyon*, 1929.
- [2] *Codex medicamentarius gallicus, seu Pharmacopœa gallica*, 1937, tome II, p. 613-614.
- [3] GORIS (A.) et FOURMONT (M^{lle} J.). Aperçus critiques sur le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1932, 39, p. 337-351.

- [4] LECLÈRE (A.). Note sur le dosage de la morphine (procédé du Codex). *Journ Pharm. et Chim.*, 1913, (7^e s.), 7, p. 521-525.
- [5] Société des Nations, *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène*, 1938, 7, p. 461-476
- [6] VAN ITALLIE (L.). Een internationale methode ter bepaling van het gehalte aan morphine in opium. *Pharm. Weekbl.*, 1934, 71, p. 4-9.

Sur la conservation des solutions hypodermiques mises en ampoules (*suite et fin*).

C. — SOLUTÉS DE SUBSTANCES ORGANIQUES.

1^o Soluté isotonique de glucose à 5 %.

Le pH des solutions de glucose à 5 % est de 5,2. Après deux stérilisations de vingt minutes à 115°, il tombe à pH 4. $\Delta = -0^{\circ}595$.

Ampoules de diverses capacités : 240 examens. On constate que pour les ampoules de 5 cm³, 10 cm³, 20 cm³, 50 cm³, 60 cm³ et 125 cm³, préparées de 1930 à 1938, de 5 cm, 10 cm, 20 cm, 50 cm, 60 cm et 125 cm, préparées de 1930 à 1938, sur un total de 240 séries, le pH reste constant à 3,6. Il est un peu plus élevé pour les ampoules de 250 cm³ et 500 cm³ (65 séries ont un pH de 4,6).

2^o Soluté isotonique glucosé 5 %, phéniqué 1/200.

Le pH de la solution récente est de 6,6 et après stérilisation de 4,5. $\Delta = -0^{\circ}695$.

Ampoules de 3 cm³ : Les examens de 38 séries ont donné un pH de 4, sauf 4 séries de 1930 à 1931 qui ont un pH de 3,7 et une préparation de 1931 un pH de 3,9.

3^o Soluté isotonique de glucose à 5 % dans l'alcool à 33°.

La solution récente a un pH de 6,5. Ce chiffre varie très peu.

Ampoules de 10 cm³ : 4 examens. 2 séries d'octobre 1934 à décembre 1934, pH 6,3 ; 1 série de juillet 1936, pH 6,4 ; 1 série de novembre 1937, pH 6,5.

Il y a donc peu de variations du pH pour les sérums glucosés.

4^o Soluté isotonique de gélatine.

Le pH des solutions de gélatine amené à 7 reste le même après deux stérilisations de vingt minutes à + 110°. Le pH varie peu, avec le temps.

Ampoules de diverses capacités : 24 examens. 24 séries d'ampoules de 60 cm³, 125 cm³ et 250 cm³ ont montré des variations du pH de 6,8 à 7,6. Dans les pré-

parations anciennes, le pH augmente légèrement tandis qu'il baisse dans les préparations plus récentes.

5° *Soluté d'urotropine à 0 gr.,50 pour 1 cm³.*

Les solutions récemment préparées ont un pH de 7,6 avant et après tyndallisation. Ces solutions varient peu.

Ampoules de 1 cm³ : 35 examens. 35 séries, de juin 1930 à février 1938, ont un pH de 7,4.

6° *Soluté de solucamphre à 12 %.*

Les solutions récentes ont un pH de 5,4 et après stérilisation de 4,3 à 4,5. $\Delta = -1^{\circ}585$. On constate peu de variation avec le temps.

Ampoules de 2 cm³ : 13 examens. 13 séries, de mars 1930 à octobre 1934, ont des pH variant de 4,4 à 4,8.

Ampoules de 5 cm³ : 25 examens. 25 séries, de juillet 1930 à février 1938, ont un pH variant de 4,4 à 4,8.

Ampoules de 10 cm³ : 6 examens. 6 séries, de novembre 1932 à 1938, ont un pH de 4 à 4,6.

7° *Soluté de chlorhydrate de choline 0 gr.,02 pour 1 cm³.*

La solution récente a un pH de 6 avant tyndallisation et de 7 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}645$.

Ampoules de 1 cm³ : 29 examens. 29 séries examinées de 1931 à 1938 gardent un pH variant de 6,8 à 7,4.

8° *Solutés de chlorhydrate d'adrénaline à 1/4, à 1/2 et à 1 milligr. pour 1 cm³.*

Les solutions anciennes préparées selon la formule du Codex de 1908, avec addition d'acide chlorhydrique officinal (1 gr. par litre), accusent un pH de 2,8 avant et après tyndallisation, ce pH ne variant pas avec le temps. Δ est respectivement de $-0^{\circ}170$, $-0^{\circ}295$, $-0^{\circ}545$. Les inconvénients de ces solutions trop acides ayant été signalés (1), on a adopté, en 1936, la formule du Codex 1937 sans addition d'acide. Le pH de cette solution est de 5,2 avant la tyndallisation et de 5,6 après cette opération. Le pH baisse légèrement avec le temps.

Ampoules de 1 cm³ : 16 examens.

Ampoules à 1/4 milligr. : 3 séries, d'avril 1936 à décembre 1937, pH 3,6.

Ampoules au 1/2 milligr. : 1 série en août 1936, pH 5,1 ; 1 série en mars 1937, pH 4,4 ; 1 série en octobre 1937, pH 4,2 ; 1 série en février 1938, pH 5.

1. GONIS et LEGROUX. Des inconvénients des solutions d'adrénaline trop acides. *Bull. Ac. Méd.*, 1936, **415**, p. 864-873.

Ampoules de 1 milligr. : 1 série en avril 1936, pH 4,6 ; 8 séries, de juin 1936 à janvier 1938, pH 5.

C'. — SOLUTÉS DE SUBSTANCES ORGANIQUES EMPLOYÉES POUR L'ANESTHÉSIE.

1° Soluté de chlorhydrate de cocaïne à 1 %.

Les solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1 % ont un pH de 4,6 avant et après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}145$. Ces solutions se modifient beaucoup avec le temps et le pH s'abaisse fortement.

Ampoules de 1 cm³ : 25 examens. 2 séries, de mai 1930 à mai 1931, pH 2,8 ; 1 série de mai 1931, pH 3 ; 12 séries, de juillet 1931 à avril 1935, pH 3,2 ; 10 séries, de mai 1935 à février 1937, pH 3,6.

2° Soluté de percaïne à 1/1.500. Ampoules de 20 cm³.

Les solutions récentes ont un pH de 6,1 avant tyndallisation et de 5,5 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}345$.

Ampoules de 20 cm³ : 13 examens. 10 séries, de décembre 1933 à mars 1937, pH 5,6 ; 3 séries, de juillet 1937 à mars 1938, pH 5,5.

3° Soluté de percaïne à 1/1.000. Ampoules de 20 cm³.

La solution récente a un pH 5,4. Après tyndallisation, 5,3. $\Delta = -0^{\circ}595$.

Ampoules de 20 cm³ : 19 examens. 5 séries, d'octobre 1932 à octobre 1933, pH 5,5 ; 10 séries, de novembre 1933 à juin 1937, pH 5,4 ; 4 séries, de juillet 1937 à mars 1938, pH 5,3.

4° Soluté de percaïne à 1/1.000 additionné d'adrénaline au 1/100.000.

Ces solutions ont un pH de 3,9 avant et après tyndallisation qui va s'abaissant avec le temps. $\Delta = -0^{\circ}595$.

Ampoules de 50 cm³ : 14 examens. 5 séries, de février 1933 à octobre 1933, pH 2,8 ; 9 séries, de février 1934 à janvier 1938, pH 3,7.

5° Soluté de percaïne à 5/1.000. Ampoules de 2 cm³.

Ces solutions ont un pH de 6,1 avant tyndallisation et de 6 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}645$. Elles varient peu avec le temps.

Ampoules de 2 cm³ : 11 examens. 9 séries, d'avril 1931 à 1935, pH 6,1 ; 2 séries, d'avril 1936 à avril 1937, pH 6

6° Soluté de percaïne 1/4.000, novocaïne 1/200. Ampoules de 50 cm³.

La solution récente a un pH de 4,6 avant et après la tyndallisation.
 $\Delta = -0^{\circ}595$.

Ampoules de 50 cm³ : 51 examens. 30 séries, de janvier 1933 à février 1936, pH 4,4 ; 21 séries, de mars 1936 à mars 1938, pH 4,5.

7° Soluté de stovaïne à 5/100, chlorure de sodium 10 %.
 Ampoules de 1 cm³.

La solution récente a un pH de 5 et après tyndallisation de 4,6.

1 série de 1931, pH 4,1 ; 1 série de 1932, pH 4,2 ; 1 série de 1933, pH 4,4.

8° Soluté de stovaïne à 10 %, chlorure de sodium 10 %.
 Ampoules de 1 cm³.

La solution récente a un pH de 4,4 qui devient 4,9 après la tyndallisation.

1 série de 1934, pH 4,3.

9° Soluté de stovaïne à 1 %. Ampoules de 1 cm³.

La solution récente a un pH de 3,8 et de 5,3 après tyndallisation.
 $\Delta = -0^{\circ}20$.

1 série de 1931, pH 4,2 ; 2 séries de 1937, pH 4,4.

10° Soluté de stovaïne à 2 %. Ampoules de 1 cm³.

La solution récente a un pH de 4,1 et après tyndallisation de 4,8.
 $\Delta = -0^{\circ}35$.

1 série de 1931, pH 3,9 ; 1 série de 1935, pH 4,3.

11° Solutés de novocaïne (2).

Les solutions de novocaïne préparées à la Pharmacie centrale des Hôpitaux sont isotonisées par du chlorure de sodium (8 gr. par litre).

Les formules sont excessivement nombreuses et chacune de ces formules sont livrées en ampoules de 1 cm³, 5 cm³, 10 cm³, 20 cm³ et 50 cm³.

Il existe des solutions à 1/300, 1/200, 1/100, 2/100, 4/100, 5/100, 6/100, 10/100.

2. Par le mot « novocaïne » on entend désigner le chlorhydrate du p-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol.

Ces formules se compliquent encore du fait qu'on y ajoute tantôt I goutte, tantôt II, parfois III gouttes et quelquefois même XX gouttes de solution d'adrénaline au 1/1.000.

Parmi ces différentes formules, les plus employées sont les solutions à 1/200 et 1/100.

a) *La solution à 1/300* a un pH de 5,2 qui passe à 3,8 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}545$.

10 séries d'ampoules de 50 cm³, de juin 1934 à février 1937, ont un pH constant de 4,4.

b) *La solution à 1/200* a un pH de 6,1 et de 5 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}56$.

Cette solution est répartie en ampoules de 5 cm³, 10 cm³, 20 cm³ et 50 cm³ et même 100 cm³.

Le pH de cette solution dans les différentes ampoules varie peu de pH 4,6 à 4,4 sur 395 séries de juillet 1930 à mars 1938.

c) *La solution à 1/100* a également un pH de 6,1 et de 5 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}67$.

Cette solution est répartie en ampoules de 2 cm³, 5 cm³, 10 cm³, 20 cm³, 50 cm³.

Le pH de 95 séries d'ampoules varie de 4,8 à 4,4 avec une majorité à 4,5 et 4,6.

d) *La solution à 2/100* a un pH de 6,1 avant tyndallisation et de 5 et 4,8 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}75$.

On prépare des ampoules de 2 cm³, 5 cm³ et 10 cm³.

Le pH de 65 séries d'ampoules faites de mars 1931 à décembre 1937 est compris entre 4,4 et 4,6.

e) *La solution à 4/100*.

Le pH de cette solution est de 6,5 avant tyndallisation et de 5 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}91$.

Ampoules de 3 cm³ : 1 série en 1931, pH 4,4 ; 16 séries, d'octobre 1931 à août 1936, pH 4,6 ; 11 séries depuis 1936, pH 5.

f) *La solution à 5/100*. Ampoules de 1 cm³, 2 cm³, 3 cm³ et 5 cm³.

Le pH de cette solution est de 5,1 et de 5 après tyndallisation. $\Delta = -1^{\circ}04$.

34 séries faites de juillet 1930 à novembre 1935 ont un pH de 4,8 ; 11 séries, de décembre 1935 à juillet 1937, ont un pH de 5.

g) *La solution à 6/100*. Ampoules de 10 cm³.

Le pH de cette solution après tyndallisation est de 5. $\Delta = -1^{\circ}25$.

3 séries faites de 1934 à 1937 ont un pH de 4,4 à 4,5.

h) *La solution à 10/100*. Ampoules de 2 cm³.

Le pH de cette solution avant et après tyndallisation est de 5. $\Delta = -1^{\circ}43$.

7 séries, de mai 1930 à janvier 1932, pH 4,6 ; 12 séries, de décembre 1932 à février 1937, pH 4,8 ; 2 séries, d'avril 1937 à décembre 1937, pH 5.

On voit que toutes les solutions de novocaïne ont une légère tendance à s'acidifier, le pH s'abaisse dans ces solutions avec le temps, mais cette modification est très faible.

On constate le même phénomène dans les solutions de novocaïne auxquelles a été ajoutée de l'adrénaline.

Nous prendrons comme exemples :

i) *La solution de novocaïne à 1/200, additionnée de III gouttes de solution d'adrénaline 1/1.000*. Ampoules de 10 cm³.

La solution récente a un pH de 7,4 avant tyndallisation et de 6,3 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}645$.

4 séries, de mai 1930 à février 1932, pH 4,9 ; 21 séries, de juin 1933 à novembre 1936, pH 5 ; 2 séries, de janvier 1937 à février 1937, pH 5,1 ; 3 séries, d'avril 1937 à juin 1937, pH 5,2 ; 2 séries de juillet et d'août 1937, pH 5,3 ; 3 séries, d'août 1937 à février 1938, pH 5,4.

j) *La solution de novocaïne à 1/200, additionnée de II gouttes de solution d'adrénaline*, ampoules de 2 cm³, présente également une augmentation de l'acidité avec le temps.

Le pH de la solution tyndallisée était de 6,2. $\Delta = -0^{\circ}645$.

5 séries d'ampoules préparées depuis 1930 ont un pH de 5 et 5,2 pour celle préparée la dernière.

k) *La solution à 1/200, additionnée de XX gouttes de solution d'adrénaline au 1/1.000*, ampoules de 20 cm³, avait un pH de 7,4 avant tyndallisation et de 5,2 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}645$.

23 séries, d'août 1930 à janvier 1938, ont un pH constant de 5.

l) *La solution à 1/200, additionnée de XV gouttes d'adrénaline au 1/1.000*, ampoules de 100 cm³, avait un pH de 7,6 qui passe à 5,8 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}645$.

8 séries préparées de juillet 1930 à décembre 1936 gardent un pH de 5.

Les solutions de novocaïne à 1/100 additionnées d'adrénaline au 1/1.000 se comportent de la même façon.

m) *La solution de novocaïne à 1/100 adrénaline 1/1.000 I goutte*, ampoules de 1 cm³. Le pH 7,6 de cette solution devient 5,8 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}720$.

6 séries, de mai 1934 à février 1936, ont un pH de 4,9 à 5.

n) *La solution de novocaïne à 1/100 adrénaline 1/1.000 II gouttes*, ampoules de 1 cm³, 2 cm³ et 5 cm³ se comportent de la même façon ; le pH est de 5,4 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}720$.

Ce pH varie de 4,8 à 5 pour 24 séries examinées de 1930 à 1938.

o) *La solution de novocaïne à 2/100 adrénaline 1/1.000 I goutte*, ampoules de 1 cm³, 2 cm³ et 5 cm³.

La solution récente a un pH de 7,4 et de 5,5 après tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}820$.

74 séries de 1930 à 1938 ont un pH qui varie de 4,8 à 5,1.

p) *La solution de novocaïne à 4/100, adrénaline 1/1.000 V gouttes*, ampoules de 5 cm³. Le pH est de 7,2 avant tyndallisation et de 5,2 après cette opération. $\Delta = -0^{\circ}995$.

16 séries, de juillet 1930 à mars 1938, ont un pH de 4,8 à 5.

q) *La solution de novocaïne à 5/100, adrénaline 1/1.000 I goutte pour 1 cm³ ou III gouttes pour 3 cm³ ou V gouttes pour 5 cm³*, dont le pH est de 5,1 après tyndallisation, varie peu avec le temps. $\Delta = -1^{\circ}17$.

48 séries, de décembre 1930 à mars 1938, ont un pH compris entre 4,6 et 5.

Solutés pour injections épidurales.

Solution n° 1 : Bicarbonate de sodium, 0 gr.,15 ; chlorure de sodium, 0 gr.,10 ; ampoules de 20 cm³.

La solution récente a un pH de 7,2 et de 7,6 après la tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}670$; le pH va en augmentant avec le temps.

1 série de septembre 1930, pH 8,2 ; 2 séries, de janvier 1933 à avril 1933, pH 8 ; 6 séries, d'août 1934 à janvier 1937, pH 7,8.

Solution n° 2 : Novocaïne 6/100, adrénaline 1/1.000 VII gouttes, ampoules de 10 cm³.

La solution nouvellement préparée a un pH de 7,2 qui devient 4,9 après la tyndallisation. $\Delta = -0^{\circ}695$.

9 séries, de septembre 1930 à juillet 1934, pH 4,8 ; 5 séries, de janvier 1936 à novembre 1937, pH 4,9.

Les solutions de novocaïne sont journellement employées pour l'anesthésie. Nous venons de dire que leur pH diminue légèrement avec le temps ; or, comme RÉGNIER, dans une série de belles recherches, a montré que le pouvoir anesthésique de la novocaïne augmentait lorsque le pH des solutions était plus élevé, il était important de voir si la petite diminution du pH constatée ne modifiait pas considérablement les propriétés anesthésiques de nos solutions.

Notre collègue et ami RÉGNIER, que nous sommes très heureux de remercier de son extrême obligeance, a bien voulu se charger de ces essais.

Nous lui avons remis des ampoules de 5 cm³ de solutions à 1/100 de différentes années:

Novocaïne à 1 %.

ÉCHANTILLONS	SÉRIE	pH	ANNÉES
A.	1.197	4,4	1931
B.	1.372	4,4	1931
C.	3.526	4,5	1933
D.	4.346	4,5	1934
E.	5.742	4,5	1936
F.	7.127	4,6	1937

Les solutions les plus employées en chirurgie sont les solutions à 1 p. 200, 1 p. 100 et 2 p. 100. Nous avons donc choisi la solution de titre intermédiaire.

Or, pour étudier le pouvoir anesthésique sur la cornée du lapin, il faut mettre en expérience des solutions de novocaïne de l'ordre de 5 %.

Dans ces conditions, J. RÉGNIER a eu recours à une nouvelle technique décrite récemment par lui et qui consiste non plus en instillation sur la cornée, mais en injection dans la paupière de cet animal.

L'essai des divers échantillons a donné les résultats ci-dessous : le titre de chaque solution à essayer est exprimé par rapport à celui d'une solution de novocaïne à 1 %, préparée extemporanément et dont la valeur anesthésique est prise comme unité.

ÉCHANTILLON de novocaïne (solution à 1 %)	VALEUR ANESTHÉSIQUE en injection dans la paupière par rapport à une solution-témoin de novocaïne à 1 %
A (1931)	1
B (1931)	0,94
C (1933)	1
D (1934)	0,94
E (1936)	0,98
F (1937)	0,96

On peut donc conclure, en tenant compte des écarts expérimentaux, qu'il n'y a pas de grandes différences dans l'action des solu-

tions préparées depuis plusieurs années et une solution de même titre préparée extemporanément.

Les ampoules de novocaïne conservées dans un endroit frais, à l'abri de la lumière directe, conservent donc leur pouvoir anesthésique initial pendant très longtemps.

Certes la température des salles d'hôpital est supérieure à + 15°, mais, à moins de négligence, ces ampoules ne devant y séjourner qu'un temps très court n'ont guère le temps de s'y altérer.

CONCLUSIONS.

De toutes ces données numériques obtenues par plus de 3.295 essais, exécutés avec patience par l'un de nous, nous pouvons tirer quelques renseignements importants sur la conservation des solutions pour injections hypodermiques.

Tout d'abord, il en ressort ce fait principal que le plus grand nombre des solutions mises en ampoules conservées au frais à l'abri direct de la lumière, ne varient que très peu en ce qui concerne leur pH.

Ce dernier est beaucoup plus transformé par la stérilisation que par la conservation, même très longue.

De toutes les ampoules à base de sels de sodium, de calcium, de mercure, il n'y en a que deux : la solution de RINGER et la solution d'acétylglycocolate de calcium dont le pH devient fortement alcalin. Ce résultat est atteint après plusieurs années pour la première et même la seconde de ces solutions.

Parmi les solutions à base de sels d'alcaloïdes, ce sont celles de sulfate d'atropine qui se modifient le plus, le pH passant de 5,7 à 6,5 et 6,8.

Par contre, la solution de chlorhydrate de morphine et celle de chlorhydrate de morphine et de bromhydrate de scopolamine voient leur pH diminuer assez rapidement, il passe de pH 4,4 à pH 3,6 pour la solution de chlorhydrate de morphine. Il en est de même pour les solutions de chlorhydrate d'adrénaline dont le pH a tendance à baisser.

Parmi les solutions pour l'anesthésie, la solution de chlorhydrate de cocaïne dont le pH passe de 4,6 à 3,6 et même à 2,8 ne doit pas être conservée très longtemps.

Le choix de la solution de chlorhydrate de cocaïne pour étudier le pouvoir anesthésique n'a de valeur que pour ce sel et ne pourrait s'appliquer à tous les anesthésiques.

L'addition d'adrénaline à ces solutions, comme à celles de percaïne et de novocaïne, a tendance à faire baisser le pH et par suite à diminuer leur activité.

Par contre, les solutions de percaïne et de novocaïne seules sans addition d'adrénaline sont stables pendant plusieurs années lorsqu'elles sont placées dans de bonnes conditions de conservation.

Professeur A. GORIS,

Directeur honoraire
de la Pharmacie centrale
des Hôpitaux de Paris.

YVONNE BREUGNOT,

Pharmacien-chimiste
à la Pharmacie centrale
des Hôpitaux de Paris.

Dépôt de natron avec gaines sur bulles au Boulou.

Sourdant de contreforts des Albères (1) — massif constitué surtout de gneiss et micaschistes, induré de roches intrusives et correspondant à la base métamorphique des terrains primaires, — le groupe d'eaux du Boulou (Pyrénées-Orientales) comprend, en sus des émergences exploitées pour la cure hydro-minérale, un certain nombre d'autres, abandonnées à leur état naturel. L'une de ces dernières retiendra notre attention pour la curiosité du sédiment auquel elle donne naissance : c'est la source Colette, qui sort à quelques centaines de mètres de l'établissement.

Son eau se perd dans un fossé où elle forme, 60 mètres en aval du griffon, un dépôt, vésiculeux par plages et quelque peu variable suivant les points, mais qui comprend en moyenne 90 à 94 % de carbonates, unis à de l'argile chargée de sesquioxyde de fer hydraté. Il provient de la précipitation des substances tenues en dissolution ou en suspension et qui classent cette eau, comme les autres de son groupe, dans la catégorie des gazeuses, bicarbonatées sodiques, ferrugineuses.

D'après l'analyse faite à Montpellier en date du 19 juillet 1932, l'eau renferme les substances suivantes (composition probable, en grammes par litre) :

Acide carbonique total	4,1800
Acide carbonique des bicarbonates	2,4739
Acide carbonique libre (en grammes).	1,7061
Acide carbonique libre (en litres de CO ₂).	0,3685
Bicarbonate de sodium	1,7183
Bicarbonate de potassium	0,0869
Bicarbonate de lithium	0,3160
Bicarbonate de calcium	1,4175
Bicarbonate de magnésium	0,3650
Bicarbonate ferreux	0,0343
Bicarbonate manganoux	0,0016
Sulfate de sodium	0,0084
Chlorure de sodium	0,3400

1. Carte géologique détaillée de la France, à 1/80.000. Feuille n° 258 (Céret), 1912.

Bromure de sodium	0,0017
Alumine.	0,0010
Silice	0,0780
Matière organique.	0,0002
Azote ammoniacal	0,00003
Azote organique	0,0010
Minéralisation totale (moins l'acide carbonique libre) . . .	<u>4,87693</u>

Examen en lumière polarisée. — Etalée à sec sur lame et examinée au microscope polarisant, une parcelle du dépôt montre, au sein d'une très grande masse de petits grains enrobés d'argile ferrifère, quelques cristaux libres à extinction oblique (appartenant donc aux systèmes mono- ou triclinique), à biréfringence négative et à clivage imparfait. Ce sont les caractères du carbonate de sodium CO_3Na_2 , $10 \text{H}_2\text{O}$, qui est monoclinique prismatique, d'ailleurs comme le bicarbonate CO_3NaH , produit artificiel qui ne saurait être mis en cause et ne présenterait pas les autres caractères observés (2). Ce carbonate de sodium hydraté est le natron des minéralogistes (« Natur-Soda » des auteurs allemands).

Ajoutons sur la lame, près de la poudre, une goutte d'eau. A mesure que le liquide gagne, on voit les cristaux précédents se dissoudre instantanément, et avec eux une fort grande partie des grains que l'argile enrobait et qui sont, eux aussi, du carbonate alcalin. Le natron était donc en abondance.

Restent sur la lame, dépouillés de leur gaine d'argile par l'eau précédemment mise, des cristaux un peu plus gros que ceux de natron et très fréquemment maclés : c'est du carbonate de calcium, sous sa forme minéralogique de calcite.

Ajoutons maintenant une goutte d'acide chlorhydrique dilué : au fur et à mesure de sa progression dans le champ du microscope, nous voyons ces cristaux de calcite se dissoudre avec effervescence.

Il ne subsiste plus que l'argile limoniteuse, qui s'agglomère en grumeaux suivant les mouvements de la goutte liquide.

Ordre de formation des cristaux. — Le dépôt est donc essentiellement constitué de cristaux de natron, plus fins, et de cristaux souvent maclés de calcite, plus gros, auxquels il faut joindre l'argile ferrifère, sans oublier quelques cristaux de carbonates moins abondants, que leur rareté fait englober avec les autres.

D'après les observations au microscope, on peut restituer comme suit l'ordre de formation :

1° Précipitation de la grosse masse de cristaux de natron et de calcite ;

2° Enrobage de ces cristaux par la vase ferrifère, qui paraît seulement les revêtir, sans qu'il s'en trouve dans leur sein ;

2. GROTH (P.). *Chemische Krystallographie*, 1908, II, p. 191 et sq.

3° Précipitation de nouveaux cristaux, bien plus rares, de natron, non encore enrobés de vase ferrifère.

En raison du renouvellement de l'eau, ce processus doit former un cycle, sinon indéfini, du moins se poursuivant longtemps.

Modalités de la sédimentation. — L'accumulation précédente se présente en amas d'incrustation assez étendus, dont l'épaisseur peut atteindre 4 à 5 cm. Malgré des caractères externes quelque peu variables, l'examen à l'œil nu suffit à faire voir la constance de la structure micro-cristalline.

En général existent dans ces croûtes deux zones différentes :

1° En dessous, un amas plus blanc, poreux et moins agrégé, de petits cristaux lamelleux ou en aiguilles, qui se séparent les uns des autres avec une quasi spontanéité ;

2° Au-dessus, une partie plus dure et beaucoup plus compacte, où les petits cristaux, toujours décelés à leur scintillement, sont agglomérés en une croûte résistante plus rouge ; la ferratisation y est plus développée que dans l'amas sous-jacent.

Une différence de structure distingue en outre ces deux zones. Tandis que l'inférieure correspond à une simple accumulation peu tassée, mais sans vides appréciables, la supérieure, perforée de cavités tubuleuses en assez grand nombre, offre un aspect de travertin. En surface, ces cavités s'ouvrent par des petits cratères un peu évasés, d'un diamètre d'environ 3 mm. et se prolongeant généralement au-dessus de la surface par une gaine, à la façon des manchons de geysérite qui entourent les bouches des geysers. Dans ces manchons les cristaux, disposés à peu près perpendiculairement à l'axe de la cavité, ne montrent donc pas de faces libres vers le côté interne de cette cavité qu'ils tapissent ; et c'est vers l'extérieur qu'ils dardent leurs angles et leurs faces.

Incrustation sur bulles gazeuses. — Cette curieuse disposition résulte des dégagements gazeux pendant le dépôt. De grosses bulles restent en permanence, ou du moins très longtemps, sur le sédiment, notamment à l'ouverture des cavités déjà formées ; elles apparaissent sous l'eau comme autant de perles brillantes. De même que sur le fond, le dépôt continue à naître contre la paroi de ces bulles ; cela fait croître en hauteur un manchon, une gaine saillante, en cratère un peu évasé, qui correspond en somme au moule externe de la base d'une bulle gazeuse.

Si cette bulle persiste longtemps encore, le dépôt, poursuivant son développement, parvient à dépasser le diamètre horizontal de la bulle et l'ensemble prend la forme d'une vésicule sphérique ouverte à son sommet.

Parfois enfin, si la bulle ne se détache pas, l'incrustation peut se

refermer sur elle et donner ainsi naissance à une protubérance sphérique close, lisse à l'intérieur, hérissée des saillies cristallines à l'extérieur.

Dans tous ces cas il ne s'agit pas de bulles enfouies sous un sédiment par exhaussement général de la surface du dépôt, mais de bulles autour desquelles prend naissance un revêtement de cristaux, en saillie sur la surface normale de ce dépôt.

L'incrustation se propage en remontant à partir de la base solide à laquelle adhère la bulle ; si d'ailleurs des cristaux étaient nés contre le sommet de cette bulle, ceux-ci tombent, si cette dernière parvient à se dégager avant son enrobage complet.

Voici donc un fait digne de remarque : *une surface de tension superficielle (contact d'un liquide et d'un gaz) se comportant comme une membrane vraie, à la manière d'une paroi solide (éponte d'un filon), qui permet l'incrustation de cristaux suivant le régime des revêtements minéraux.* A la suite du biologiste DEVAUX (3), n'est-on pas conduit à considérer comme membrane toute surface de séparation de deux milieux différents ?

Comparaison avec les dépôts d'autres sources du Boulou. — Dans le groupe hydro-minéral du Boulou, on a plusieurs fois fait allusion à des dépôts formés par les sources.

Dès 1833, ANGLADA (4) remarquait que ces eaux « abandonnent, le long des canaux qu'elles parcourent, un sédiment abondant, presque incolore dans sa partie supérieure, et d'un brun rougeâtre vers le fond » ; dans celles toutes proches de Saint-Martin de Fenouilla, il notait un « sédiment couleur de brique ».

Du *Dictionnaire* de DECHAMBRE (5), en 1869, nous ne tirons qu'une nouvelle indication d'un dépôt rouille.

La même année, BÉCHAMP (6), plus explicite, mentionne un sédiment jaunâtre, puis un dépôt ocracé, non uniforme, « des parties blanches alternant inégalement avec des couches de couleur rouille ».

En 1885, le *Dictionnaire* de DUJARDIN-BEAUMETZ (7) rappelle l'existence de dépôts de rouille.

3. DEVAUX (Henri). Recherches sur les lames très minces liquides et solides. Existence d'un minimum d'épaisseur. *Soc. Sc. phys. et nat. Bordeaux*, 1903. — Sur l'épaisseur critique des solides et des liquides réduits en lames très minces. *Journal de Physique*, 1904. — Sur la mouillabilité des surfaces solides (lames minces, cristaux, substances cireuses, etc.) et sur l'orientation des molécules superficielles (expériences). *Soc. franç. de Physique*, 1923, etc. — Cf. la liste de ses travaux de Physique moléculaire in : *La structure moléculaire de la cellule végétale. Bull. Soc. bot. de France*, 1928, 75, p. 88-97.

4. ANGLADA (J.). *Traité des eaux minérales et des établissements thermaux du département des Pyrénées-Orientales*. 1833, II, p. 218, 240.

5. *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales* (Directeur A. DECHAMBRE), 2^e sér., II, 1^{re} partie, 1869, p. 116.

6. BÉCHAMP (A.). *Analyse des eaux minérales acidules-alcalines-ferrugineuses du Boulou. Perpignan*, 1869, 1 broch.

Plus précieuses sont, en 1894, les études de JACQUOT et WILLM (8) qui, ayant analysé des concrétions compactes produites dans les eaux du Boulou, y trouvèrent 92 % de carbonate calcique, 1,56 de carbonate de magnésie, 1,25 d'oxyde de fer, 0,17 d'oxyde manganeux, 3,5 de sels solubles et petites quantités ou traces diverses.

Mais toutes ces données sont insuffisantes.

Aussi, par comparaison, voit-on les caractères propres du sédiment de la source Colette. D'abord, au point de vue minéralogique il montre, avec la calcite, ce carbonate de sodium hydraté, le natron, qui existe dissous dans les eaux bicarbonatées gazeuses et se dépose par précipitation, à la condition que la température reste inférieure à 20°. Mais surtout, au point de vue du processus de la sédimentation, il nous fait voir qu'une paroi de gaz à liquide peut se comporter comme une paroi de solide à liquide pour permettre l'édification de revêtements d'incrustation ; ce fait intéresse la physique moléculaire.

Gaston ASTRE,

Chargé du cours d'Hydrologie et Géologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse.

Quelques observations sur l'acide ascorbique et les diastases oxydantes au cours de la germination des graines de pois.

Ayant à surveiller la valeur alimentaire de diverses Graminées et Légumineuses germées, notre attention a été attirée par la présence constante de l'acide ascorbique dans les graines (orge, blé, avoine, maïs, pois, lentilles) en cours de germination, que nous avons l'occasion journallement d'observer dans notre activité professionnelle. D'ailleurs, l'existence de propriétés antiscorbutiques dans les graines en cours de germination a été déjà signalée par de nombreux auteurs dont V. FÜRST (1912) [5], WEILL et MOURIQUAND (1917) [22], HARDEN et ZILVA (1918) [6], CHICK et DELF (1919) [3], MAC CLENDON, COLE, ENGSTRAND et MIDDLEKAUFF (1919) [15].

Nous nous sommes proposé de suivre, dans le cas de la germination de la graine de pois, l'action de l'acide ascorbique vis-à-vis des phénomènes d'oxydation diastasique. En effet, les recherches récentes effectuées sur l'acide ascorbique ont permis à divers auteurs d'accor-

7. DUJARDIN-BEAUMETZ. Dictionnaire de Thérapeutique, de Matière médicale, de Pharmacologie, de Toxicologie et des Eaux minérales. 1885-1889, III, p. 431.

8. JACQUOT (E.) et WILLM. Les eaux minérales de la France. Etudes chimiques et géologiques. 1 vol. Paris, 1894, p. 419-420.

der à cette vitamine un grand rôle dans les phénomènes biologiques d'oxydation. Ainsi, dans les plantes privées du système oxydase-phénol, agent intermédiaire d'oxydation, SZENT-GYÖRGYI (1938) [19] admet l'existence d'une série de réactions où l'acide ascorbique joue un rôle de transporteur d'hydrogène semblable au rôle joué par un polyphénol (probablement le catéchol) dans les oxydations végétales. Ces diverses réactions sont rappelées dans les récents mémoires de J. COURTOIS (1940) [4] et de M.-F. JAYLE (1941) [8].

L'influence des vitamines, et plus particulièrement celle de l'acide ascorbique sur divers ferments (protéolytiques, catalytiques) est connue. Nous avons essayé de mettre en évidence cette influence sur les ferments oxydants de la graine de pois en germination, recherchant d'abord les oxydases et les peroxydases dans les graines de pois en cours de germination, et observant les propriétés fortement réductrices de l'acide ascorbique.

La germination des graines a été réalisée suivant la technique de MENTZER (1940) [18].

Par lots de 20 gr., les graines ont été, tout d'abord, stérilisées par une immersion de sept à huit minutes dans une solution de bichlorure de mercure à 2 ‰, puis lavées soigneusement, à plusieurs reprises, à l'eau distillée stérile.

Ces lots de graines stérilisées, introduites dans des ballons stériles, ont été recouverts d'eau distillée bouillie et abandonnés vingt-quatre heures à la température du laboratoire. Les graines absorbent ainsi une certaine quantité d'eau, qui les prépare à la germination.

L'excès d'eau étant rejeté, les graines, égouttées sur de la gaze stérile, ont été introduites dans des boîtes de PETRI munies de papier filtre imbibé d'eau, et préalablement stérilisées. Les divers lots ont été maintenus à l'obscurité et à la température de 18°. La germination commence dès que les graines saturées sont au contact de l'oxygène atmosphérique. Généralement, les lots restent parfaitement stériles ; cependant, certains ont été envahis par des moisissures ; seuls, les lots non contaminés ont été conservés pour nos expérimentations.

Ces essais ont été effectués d'une part, sur les graines chargées d'eau et prêtes à la germination, et, d'autre part, sur les graines dont la germination déjà avancée se poursuivait depuis sept jours.

Des *graines imbibées d'eau* ont été triturées au mortier avec un poids égal d'eau distillée. Ce mélange a été ensuite réparti avec divers réactifs dans des tubes à essai, comme suit :

Tube 1. — 10 cm³ de graines imbibées et triturées, X gouttes de teinture de gaïac fraîche, X gouttes d'eau oxygénée à 10 vol.

Tube 1 bis. — Même mélange que celui du tube 1 + 0 gr. 25 d'acide ascorbique.

Tube 2. — 10 cm³ de graines imbibées et triturées, X gouttes de teinture de gaïac fraîche.

Tube 2 bis. — Même mélange que celui du tube 2 + 0 gr. 25 d'acide ascorbique.

Tube témoin A. — Même mélange que celui du tube 1, mais les graines imbibées et triturées ont été préalablement bouillies.

Tube témoin B. — Même mélange que celui du tube 2, mais les graines imbibées et triturées ont été préalablement bouillies.

Le bleuissement de la teinture de gaïac n'a été obtenu que dans le tube 1 : une peroxydase existerait dans les graines de pois gorgées d'eau et proches de la germination.

D'autre part, la réaction négative dans le tube 1 bis témoignerait de l'action inhibitrice exercée par l'acide ascorbique sur le fonctionnement d'une peroxydase agissant sur la teinture de gaïac.

Enfin, la réaction négative dans le tube 2 serait en rapport avec l'absence d'oxydase dans les graines chargées d'eau ; la rareté des oxydases dans les graines est d'ailleurs reconnue.

Le même processus opératoire a été appliqué à des *graines en germination* depuis sept jours.

Tube 1. — 10 gr. de graines germées et triturées, X gouttes de teinture de gaïac fraîche, X gouttes d'eau oxygénée à 10 vol.

Tube 1 bis. — Même mélange que le tube 1 + 0 gr. 25 d'acide ascorbique.

Tube 2. — 10 gr. de graines germées et triturées, X gouttes de teinture de gaïac fraîche.

Tube 2 bis. — Même mélange que le tube 2 + 0 gr. 25 d'acide ascorbique.

Tube témoin A. — Même mélange que le tube 1, mais les graines germées ont été préalablement bouillies.

Tube témoin B. — Même mélange que le tube 2, mais les graines germées ont été préalablement bouillies.

Une réaction intensément positive a été obtenue dans le tube 1 et une réaction faiblement positive dans le tube 2, les tubes 1 bis et 2 bis, comme les tubes témoins, ne présentant pas le bleuissement de la teinture de gaïac. Les graines germées de pois contiendraient donc une peroxydase et une oxydase dont l'action oxydante sur la teinture de gaïac est susceptible d'être inhibée par l'acide ascorbique.

Dans la deuxième partie de cette série d'expériences, nous avons essayé de suivre les variations de la teneur des graines de pois en acide ascorbique pendant la germination, tout en faisant agir sur celles-ci des corps susceptibles de gêner ou même d'inhiber les actions oxydasiques ou peroxydasiques.

Divers auteurs ont déjà étudié les variations du taux de l'acide ascorbique au cours de la germination des graines. Ainsi, LER (1936) [42] a montré, au cours de la germination des graines de pois, l'augmentation de la teneur en acide ascorbique, inexistant dans les graines à l'état quiescent. Il a conclu que cette vitamine paraît se former dans les cotylédons, d'où elle se déverse dans la plantule. Ces obser-

vations ont été répétées par LEE et READ (1936) [13] sur les graines de soja.

D'autre part, VIRTANEN (1936) [21] admet que l'acide ascorbique, se formant dans les cotylédons au début de la germination, est nécessaire à la croissance des plantules. Cet auteur attribue à l'acide ascorbique des propriétés phytohormonales, faisant de cette vitamine un véritable facteur de croissance pour les graines en cours de germination. VIRTANEN appuie cette hypothèse sur le fait que les graines de pois séparées de leurs cotylédons, à un moment convenable, ne peuvent se développer normalement que sur un milieu artificiel contenant de l'acide ascorbique.

Les recherches précises et récentes de MENTZER (1940) [48] paraissent confirmer l'hypothèse de VIRTANEN. En effet, en se plaçant dans des conditions expérimentales convenables (imbibition des graines par une quantité d'eau insuffisante, ou séjour des graines dans une atmosphère ne renfermant qu'un volume d'oxygène pour 9 volumes de gaz carbonique), l'acide ascorbique ne se forme qu'en proportion très faible et la germination n'a pas lieu, la germination paraissant exiger la présence d'un taux minimum d'acide ascorbique. D'autre part, MENTZER a montré que des graines à l'état de vie latente ne renferment pas d'acide ascorbique : celui-ci apparaît seulement au moment où les graines, suffisamment chargées d'eau, sont abandonnées dans une atmosphère renfermant une quantité suffisante d'oxygène. Enfin, la synthèse biochimique de la vitamine C par la cellule végétale nécessiterait, d'après ce même auteur, la présence d'une diastase.

Tenant compte du rôle de l'acide ascorbique dans les phénomènes d'oxydation chez les végétaux et nous inspirant des travaux de MENTZER, nous avons essayé de déterminer le rôle des inhibiteurs d'oxydation sur le fonctionnement des oxydases et des peroxydases au cours de la germination des pois, tout en nous efforçant de suivre les fluctuations de la teneur en acide ascorbique des graines en observation (*).

Pour cela, nous avons fait germer des pois imbibés d'eau, dans un flacon tubulé de volume élevé (5 litres) et muni d'un tube manométrique. En effet, l'emploi d'un flacon de grand volume était ici nécessaire, pour réduire les causes d'erreur dues aux variations de l'atmosphère par absorption de l'oxygène et rejet de gaz carbonique pendant la germination.

Tout d'abord, le vide a été fait dans le flacon, puis on y a introduit les mélanges gazeux, les équilibrant avec la pression atmosphérique.

1. Les dosages de l'acide ascorbique ont été effectués par la méthode au bleu de méthylène de MARTINI et BONSIGNORE (1934) [46], modifiée par MENTZER et ALARD-GOUDOU (1937) [47].



Les résultats de nos essais sont les suivants, après cinq jours de germination à 18° et dans l'obscurité :

COMPOSITION de l'atmosphère	TENEUR des graines germées en acide ascorbique (en milligrammes pour 100 grammes de substance fraîche)
1. Air atmosphérique	27
2. CO ₂ 9 vol. + O ₂ 1 vol.	Traces.
3. CO ₂ 4 vol. + O ₂ 9 vol.	5
4. Air atmosphérique + HCN	0

Les plantules des graines germant en présence d'air atmosphérique (1) se sont développées normalement, tandis que la germination des graines en présence du mélange 3 a semblé ralentie. Les germinations, en présence des mélanges gazeux 2 et 4, ont été nulles.

Il est bien connu déjà que la germination n'est possible qu'en présence d'une certaine quantité d'oxygène. Comme l'a dit TAMIYA (1935) [20] : « Il n'y a pas de croissance sans respiration. » Mais les résultats exposés ci-dessus paraissent démontrer que l'acide ascorbique ne se forme bien que dans les graines germant en présence d'air atmosphérique.

Une atmosphère renfermant 9 volumes de gaz carbonique pour 1 volume d'oxygène semble annihiler la synthèse de l'acide ascorbique et empêcher le développement des plantules.

En présence d'un excès d'oxygène, la germination est à peine ralentie alors que la teneur en acide ascorbique est bien diminuée par rapport à la teneur des graines dont la germination s'effectue dans des conditions normales. L'excès d'oxygène dans l'atmosphère environnante paraît ralentir le développement de la plantule, sans doute à la suite d'oxydations plus violentes au sein des cellules végétales. Tout se passerait comme si la plantule, se développant dans un milieu anormalement riche en oxygène, luttait contre des oxydations trop fortes par une consommation plus abondante d'acide ascorbique dont on a vu précédemment le pouvoir puissamment inhibiteur des actions oxydantes des oxydases et des peroxydases.

La présence d'acide cyanhydrique dans l'atmosphère des graines en germination donne des résultats encore plus nets : la synthèse de l'acide ascorbique est nulle et la germination des graines est complètement empêchée. Les travaux de BIGWOOD et THOMAS (1935) [1], de BIGWOOD, THOMAS et HERBO (1936) [2] et de ZANOTTI (1935) [23] ont montré l'influence inhibitrice de l'acide cyanhydrique sur les oxydases. Cette action peut s'expliquer par le blocage du cuivre de l'oxydase (KUBOWITZ, 1938) [9, 10] par l'acide cyanhydrique. Dans le cas de la germination du pois, l'acide cyanhydrique semble être un poison absolu : la germination et la synthèse de l'acide ascorbique

sont empêchées comme cela se produit en présence d'un excès de gaz carbonique.

L'action *inhibitrice* de l'acide ascorbique sur les oxydases et les peroxydases, nous a conduit enfin à faire agir cette vitamine sur la germination des graines de pois comme nous l'avons fait pour le cas de l'acide cyanhydrique.

A cet effet, nous avons fait germer des pois, préalablement chargés d'eau, sur du papier filtre imbibé d'une solution d'acide ascorbique à 2,50 %. La germination a paru s'effectuer normalement, sauf un très léger retard de la croissance des plantules par rapport à celle des plantules des graines témoins mises à germer sur du papier filtre simplement imbibé d'eau distillée.

Modifiant l'expérience, nous avons effectué l'imbibition de plusieurs lots de pois par des solutions aqueuses d'acide ascorbique en *concentrations croissantes*. Après vingt-quatre heures d'immersion dans ces solutions vitaminées, les graines ont été mises à germer sur du papier filtre imbibé de solutions d'acide ascorbique de concentration déterminée. En opérant ainsi, la germination a été nettement retardée pour les concentrations en acide ascorbique inférieures à 4 ‰ ; cette germination a été complètement empêchée à partir de la solution d'acide ascorbique à 4 ‰. Des graines de pois peuvent donc être intoxiquées par une imbibition dans une solution d'acide ascorbique à 4 ‰.

Les graines de pois dont la germination est amorcée normalement paraissent être moins sensibles à la toxicité de l'acide ascorbique, que les graines à l'état de vie latente. Ce fait est conforme aux observations de M^{me} S. LALLEMAND et M^{lle} S. LALLEMAND (1935) [41] sur les différences existant entre la toxicité de l'alcool éthylique sur les graines à l'état quiescent et celle de ce même corps sur les graines en cours de germination.

L'acide ascorbique peut donc devenir un toxique pour la graine de pois, et cela probablement en raison de son pouvoir anti-oxygène et de son action frénatrice des oxydations. Cependant, cette toxicité de l'acide ascorbique en excès pourrait être attribuée également à une accumulation des ions H dans les cellules végétales, accumulation susceptible de vaincre les systèmes tampons, régulateurs du pH cellulaire. Le cytoplasme subirait alors des modifications irréparables et irréversibles se traduisant par sa floculation et sa coagulation. Nous n'avons pu effectuer nos essais à des pH différents sans risquer d'aboutir à une oxydation et à une destruction de l'acide ascorbique. Néanmoins, soit par son action anti-oxygène, soit par son acidité, l'acide ascorbique paraît empêcher la germination des graines de pois quand il se trouve prématurément en excès. Des recherches sont en

cours pour une étude plus approfondie de l'action phytopharmacologique de l'acide ascorbique.

CONCLUSIONS.

Les phénomènes d'oxydation jouant un grand rôle au cours de la germination, il est possible, en gênant ou en empêchant les actions oxydasiques ou peroxydasiques, de retarder ou même d'empêcher la germination des graines de pois.

Dans ces oxydations au sein de la cellule végétale, l'acide ascorbique paraît avoir le rôle d'un facteur modérateur opposé à l'action quelquefois brutale des oxydases et des peroxydases.

Comme l'ont montré VIRTANEN [21] et MENTZER [18], la croissance des plantules ne s'opère que lorsque la présence de l'acide ascorbique, dans la graine, atteint un taux minimum. Cependant, un excès d'acide ascorbique peut gêner et même empêcher la germination des graines de pois.

Ainsi, au cours de la germination de la graine de pois, tout se passe comme si l'acide ascorbique était non pas un « facteur de croissance » comme le présentent certaines hypothèses, mais plutôt un simple « facteur d'équilibre » modérant et régularisant les oxydations au sein des cellules. Une fois de plus, se trouve illustrée l'expression de JANOT (1936) [7] : « Le mot vitamine perd de son sens en chimie végétale. Ce qui est vitamine pour l'organisme animal ne l'est pas pour l'organisme végétal. »

Toute conception du rôle biologique de l'acide ascorbique dans le végétal doit ainsi faire état de son action anti-oxygène, semblable à celle déjà signalée par LUTZ (1940) [14] pour le cas des tanôïdes et des essences à l'état naissant, « véritable arsenal d'antidotes » opposés par la plante aux « oxydations massives ».

Vincent MASSA,

Docteur en Pharmacie,
Sfax (Tunisie).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BIGWOOD (E. J.) et THOMAS (J.). De l'action inhibitrice de l'acide cyanhydrique et de l'oxyde de carbone sur les oxydations biologiques. *Bull. Acad. roy. Méd. de Belgique*, 1935, (5^e s.), **45**, p. 439-462.
- [2] BIGWOOD (E. J.), THOMAS (J.) et HERBO (H.). De l'action inhibitrice de l'acide cyanhydrique sur les oxydations biologiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 176-181.
- [3] CRICK (H.) et DELF (E. M.). The antiscorbutic value of dry and germinated seeds. *Biochem. Journ.*, 1919, **13**, p. 199-218.
- [4] COURTOIS (Jean). Quelques notions récentes sur la constitution et le rôle physiologique des oxydases. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, (9^e s.), **4**, p. 255-266 et 306-313.
- [5] FÜRST (V.). Weitere Beiträge zur Ätiologie des experimentellen skorbutus des Meerschweinchens. *Zeits. f. Hyg. Infektionskr.*, 1912, **72**, p. 121-155.
- [6] HARDEN (A.) et ZILVA (S. S.). Note on the etiology of Guinea-pig scurvy. *Biochem. Journ.*, 1918, **12**, p. 270-274.

- [7] JANOT (M.-M.). Les hormones de croissance chez les végétaux. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 1741-1768.
- [8] JAYLE (M.-F.). Sur la constitution, le mécanisme d'action, le rôle biologique des peroxydases et des catalases. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, p. 162-183.
- [9] KUBOWITZ (F.). Re-Synthese der Phenoloxydase aus Protein und Kupfer. *Biochem. Zeitschr.*, 1938, **296**, p. 443.
- [10] KUBOWITZ (F.). Spaltung und Resynthese der Polyphenoloxydase und des Häemocyanins. *Biochem. Zeitschr.*, 1938, **299**, p. 32-57.
- [11] LALLEMAND (M^{me} S.) et LALLEMAND (M^{me} S.). Étude comparée de la toxicité de l'alcool éthylique pour des graines en vie latente et en germination. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1509-1521.
- [12] LEE (W. Y.). The formation and distribution of Vitamin C in the germinated Pea, *Pisum sativum* L. (Blue Bantam variety). *Journ. of chinese chem. Soc.*, 1936, **4**, p. 219-223.
- [13] LEE (W. Y.) et READ (B. E.). The effect of Light on the production and distribution of Ascorbic Acid in germinated Soy-Beans. *Journ. of chinese chem. Soc.*, 1936, **4**, p. 208-218.
- [14] LUTZ (L.). Le rôle biologique des essences dans les plantes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1940, **22**, p. 497-505.
- [15] MAC CLENDON (J. F.), COLE (W. C. C.), ENGSTRAND (O.) et MIDDLEKAUFF (J. E.). The effects of malt extracts on scurvy and on the alkaline reserve of the blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1919, **40**, p. 243-258.
- [16] MARTINI (Em.) et BONSIGNORE (A.). Eine neue Methode der Ascorbinsäurebestimmung (Vitamin C). *Biochem. Zeitschr.*, 1934, **273**, p. 170-177.
- [17] MENTZER (C.) et VIALARD-GOUDOU (A.). Contribution à l'étude de l'acide ascorbique réduit. Remarques sur le dosage par la méthode au bleu de méthylène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, p. 707-719.
- [18] MENTZER (C.). Quelques données nouvelles sur l'acide ascorbique dans le règne végétal. I. L'acide ascorbique et la germination des graines. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1940, **22**, p. 445-457.
- [19] SZENT-GYÖRGYI (A.). L'oxydation biologique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **20**, p. 846-858.
- [20] TAMIYA (H.). Le bilan matériel et l'énergétique des synthèses biologiques. *Actualités scientifiques et industrielles*, n° 214, Paris, Hermann et C^o, éditeur, 1935.
- [21] VIRTANEN (A.). Vitamins and plants. *Nature*, 1936, **137**, p. 779-780.
- [22] WEILL (E.) et MOURIQUAND (G.). Résultats comparés de l'alimentation des cobayes par l'orge complète en état « quiescent » ou en état de « germination ». *C. R. Soc. Biol.*, 1917, **80**, p. 33-35.
- [23] ZANOTTI (V.). Azione dell' acido cianidrico sulla ossidasi dell' altea rosea. *Boll. chim. farm.*, 1935, **74**, p. 669-670.

Dosage du calcium en présence d'acide phosphorique.

Le dosage du calcium à l'état d'oxalate en milieu acétique présente une certaine difficulté lorsque le liquide à analyser contient des phosphates. Au moment où l'on neutralise l'excès d'acide fort que renferme généralement la liqueur, il se forme un précipité de phosphate de calcium qui, plus ou moins soluble à froid dans l'acide acétique, se reconstitue presque totalement à l'ébullition. Il en résulte que l'oxalate de calcium recueilli sur filtre sera mélangé à une certaine quantité de phosphate de calcium, et que les résultats analytiques seront inférieurs à la réalité.

Pour y remédier, FRÉSENIUS conseille de neutraliser la solution à l'aide d'ammoniaque, d'ajouter peu à peu de l'acide chlorhydrique en quantité juste suffisante pour redissoudre le précipité de phosphate de calcium formé, d'acidifier à l'acide acétique et enfin d'opérer la précipitation au moyen d'un grand excès d'oxalate d'ammonium. L'acide chlorhydrique libre ou mis en liberté se combine équimoléculairement à l'ammoniaque avec libération d'acide oxalique, et se trouve ainsi neutralisé pendant toute la durée du processus.

Cette méthode est bonne si l'on opère avec le plus grand soin, pour éviter tout excès d'acide, et si la solution est suffisamment tamponnée, ce qui est le cas le plus habituel. Néanmoins, l'emploi d'un acide fort, susceptible d'abaisser brusquement le pH si l'on arrive à la limite du tamponnement, expose à d'assez grandes erreurs du fait d'une redissolution partielle toujours possible du précipité d'oxalate de calcium, surtout si l'apport d'oxalate d'ammonium n'est pas suffisant.

Ainsi donc, d'une part le phosphate de calcium, assez facilement soluble à froid, est très peu soluble, sinon insoluble à chaud dans l'acide acétique, dont le pK⁽¹⁾ est 4,7. D'autre part, l'oxalate de calcium se dissout en partie, surtout à chaud, au delà d'une certaine concentration en ions hydrogène toujours réalisable accidentellement par le moindre excès d'acide fort.

Ce double inconvénient disparaît si l'on utilise un acide faible dont les solutions, à égalité de molécules, présentent une concentration en ions hydrogène notablement supérieure à celle des solutions d'acide acétique, et correspondant à celle qui est nécessaire pour redissoudre ou empêcher de se former le précipité de phosphate de calcium, sans pourtant que cette concentration ionique risque de dépasser accidentellement le pH au-dessous duquel l'oxalate de calcium se solubiliserait lui aussi. L'acide formique, de pK = 3,7, remplit parfaitement ces conditions. En effet, en présence d'acide formique, aussi bien à froid qu'à chaud, aucun précipité ne se forme par mélange de phosphate de sodium avec un sel de calcium ; et si ce précipité est préformé, il se redissout très facilement par addition d'acide formique. Par contre, cet acide ne gêne en aucune façon la formation d'oxalate de calcium, qui est totalement précipité.

Nous conseillons donc de remplacer l'acide acétique par l'acide formique dans la technique bien connue du dosage du calcium à l'état d'oxalate, cela aussi bien si l'on opère volumétriquement que si l'on opère pondéralement. Mais en raison de l'action réductrice que l'acide formique peut avoir sur le permanganate de potassium, nous estimons que c'est sur le précipité bien lavé que doit porter la détermination

1. pK = cologarithme décimal de la constante de dissociation K.

finale, et non sur le filtrat ; nous considérons donc comme insuffisamment sûr le dosage volumétrique par différence de l'acide oxalique du filtrat.

La *technique proposée* est donc la suivante : la solution phosphocalcique, qui contient presque toujours un excès d'acide fort, est alcalinisée légèrement par l'ammoniaque. Il se produit un précipité que l'on redissout dans un excès d'acide formique ; on porte à l'ébullition. Si, à chaud, un trouble se manifestait, il y aurait lieu d'ajouter encore quelques gouttes d'acide formique, jusqu'à ce que la liqueur soit parfaitement limpide. Employer de préférence une solution d'acide formique à 20 %. On verse alors un excès d'oxalate d'ammonium, on rassemble le précipité par ébullition prolongée et on le recueille sur filtre-creuset de Gooch, porosité 4, garni d'amiante. On lave très soigneusement à l'eau bouillante de façon à éliminer la moindre trace d'acide formique ; le précipité est redissous dans l'eau tiède acidulée par l'acide sulfurique, et l'acide oxalique libéré est titré par le permanganate de potassium. On peut d'ailleurs tout aussi bien opérer par voie pondérale.

La valeur de la méthode a été contrôlée en opérant sur des solutions pures de chlorure ou de nitrate de calcium fortement acidulées par les acides correspondants, auxquelles on ajoutait des quantités variables de phosphate de sodium. Les résultats obtenus avec les solutions phosphatées en milieu formique concordent avec ceux que donne le dosage en milieu acétique de la solution pure non phosphatée, cela même lorsque la concentration moléculaire du phosphate est décuple de celle du sel de calcium.

Bien entendu, il est indispensable que les réactions de précipitation de l'oxalate de calcium ne soient pas masquées par des corps empêchants. Par exemple, si l'échantillon examiné contient des métaphosphates, il faut que ceux-ci soient préalablement transformés en orthophosphates, soit par ébullition prolongée en présence d'un acide fort et concentré, soit, mieux encore, par fusion alcaline et reprise par l'eau et l'acide nitrique.

Notons enfin que si l'acide acétique redissout le précipité qui se forme par action du phosphate de sodium sur le chlorure de baryum, il n'empêche pas la formation de celui qui se forme par action de l'oxalate d'ammonium sur le sel de baryum. L'acide formique, par contre, s'oppose à cette dernière précipitation, et cette propriété peut être utilisée lorsqu'on veut doser le calcium à l'état d'oxalate en présence de baryum.

H. COUTURIER.

(Laboratoire de Chimie,
Ecole de Médecine et de Pharmacie de Besançon.)

LEÇON INAUGURALE

DU COURS DE PHARMACIE GALÉNIQUE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE PARIS

le 6 mars 1942

M. Maurice-Marie JANOT, professeur.

MONSIEUR LE DOYEN,

En me présentant à cet auditoire, vous m'apportez, à la minute la plus émouvante de ma carrière universitaire, l'ultime encouragement. Soyez-en remercié, ainsi que de la confiance que vous n'avez cessé de me témoigner depuis le temps où je vins vous remettre ma thèse de sciences pour me présenter à vous. Ma gratitude va vers vous, elle s'augmente même du fait qu'alors que j'étais jeune étudiant, les caprices du destin ont voulu que vous fussiez souvent dans les jurys qui eurent à m'examiner. Je tremblais quelque peu devant votre calme autorité ; depuis lors, j'ai appris à la connaître, elle me soutient aujourd'hui avec une bienveillance dont je reste infiniment touché.

MESSIEURS LES PROFESSEURS, MES CHERS COLLÈGUES,

Je devrais dire « Mes chers Maîtres », car tous vous l'avez été à des titres divers, le choix que vous avez fait en me désignant à M. le Secrétaire d'Etat à l'Education Nationale et à la Jeunesse, pour occuper la chaire de Pharmacie galénique, m'honore grandement et je vous en exprime publiquement ma respectueuse reconnaissance.

Cette marque unanime d'estime pourrait me remplir d'orgueil et me conduire à une béate suffisance ; elle m'incite, au contraire, à la plus vigilante des humilités, car vous m'avez fait réaliser quel labeur considérable il me reste à accomplir pour essayer de me montrer digne et de mes devanciers et de cet enseignement.

En effet, Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs et chers Elèves, quand mes prédécesseurs furent nommés à cette chaire, ils y apportaient une célérité déjà acquise, alors que personnellement je vais bénéficier de leur renommée. Que suis-je, en vérité, vis-à-vis d'un Emile BOURQUELOT ou d'un Albert GORIS ? Encore un débutant, un homme simplement animé d'une tenace bonne volonté et toujours désireux d'apprendre.

Quelques explications vous sont dues ; les voici. Si j'occupe dès

maintenant cette place, c'est, en majeure partie, en dehors de moi qu'il en faut chercher les raisons. Les circonstances m'ont singulièrement favorisé. Une retraite imprévisible, prématurée, due à de récents décrets, a frappé mon Maître, le professeur Albert GORIS. Cette mesure, d'ordre général, lui a ravi trois années de professorat sur lesquelles il pouvait légitimement compter et c'est ce qui a motivé ma candidature anticipée.

Mon premier acte sera d'essayer d'acquitter ma dette de reconnaissance envers ceux qui m'ont aidé.

Laissez-moi évoquer un instant la noble figure de ma mère, vers laquelle en ce jour d'émotion monte toute ma piété filiale. Elle s'effrayait de me voir entreprendre une carrière qui lui paraissait livrée au hasard et par beaucoup de points semblable, à celle des artistes, conduisant, avec ou sans talent, à une commune misère dorée. C'est donc en contrariant ses projets que je commençai à gravir les échelons de la hiérarchie universitaire ; peut-être me pardonnerait-elle aujourd'hui.

C'est à mon père, pharmacien, praticien à Plombières, mon pays natal, que je dois mon initiation scientifique. Soucieux de ses responsabilités et de l'honorabilité de sa profession, il est pour moi un modèle que je m'efforce d'imiter. Puisqu'il est demeuré dans nos Vosges interdites, permettez-moi de lui exprimer devant vous mon inaltérable affection.

Mon premier maître fut un instituteur modeste, Jules GROSJEAN, qui sut éduquer fermement de nombreuses générations de Vosgiens dans l'amour sacré de la grande et de la petite patrie ; à distance aussi, je l'assure de mon respectueux attachement. Mon stage fut, à l'origine, dirigé par un pharmacien averti, Gustave REHN. Il exerçait sa profession avec une dignité et une conviction que l'on peut donner en exemple; j'adresse à sa mémoire un souvenir ému et reconnaissant.

Lorsque j'arrivai étudiant à Paris, la Faculté ne m'était pas inconnue; j'y étais déjà venu, bien jeune il est vrai (j'avais huit ans), accompagner mon père dans une visite qu'il faisait à l'illustre GUIGNARD. J'en avais cependant conservé une vision précise, soigneusement entretenue par la consultation fréquente du volume du *Centenaire de l'Ecole supérieure de Pharmacie* dont j'admirais les gravures. Les noms mêmes de ceux qui allaient devenir mes professeurs m'étaient familiers, car ils étaient, à deux ou trois personnalités près, ceux-là mêmes que mes frères et moi entendions résonner à la maison, dans les souvenirs d'étudiant de mon père. Ainsi préparé à recevoir la bonne parole, dès la première année, un enseignement me subjuga littéralement, ce fut celui d'Auguste BÉHAL. Sa voix sacerdotale et inspirée fit naître en moi une véritable passion pour la Chimie organique et c'est ainsi qu'en deuxième année, avec l'audace

qu'ont parfois les timides, je déclenchai, interdit, la sonnette du laboratoire de Chimie organique. Sur mon seul désir de bien faire, le professeur BÉHAL voulut bien m'accepter dans son temple. Il confia mon éducation au professeur Raymond DELABY, alors assistant du cours, heureuse circonstance qui allait faire naître une amitié qui m'honore et en raison de laquelle je conserve à Auguste BÉHAL, maintenant disparu, une réelle vénération.

Avec un enthousiasme motivé, je profitai quotidiennement de l'enseignement théorique et pratique du professeur R. DELABY. Mon cher Maître, croyez que si la destinée m'a éloigné de la Chimie organique militante, ces heures passées à vos côtés, en compagnie de J.-M. DUMOULIN et de P.-A. DUBOIS, resteront gravées pour toujours autant dans ma pensée que dans mon cœur.

C'est en octobre 1926 que M. le professeur A. GORIS, récemment nommé titulaire de la chaire de Pharmacie galénique, me proposa de remplacer l'assistant de son cours, Marc BRIDEL, lui-même promu professeur au Muséum. Cette distinction inattendue me déconcerta, j'y étais si peu préparé. Sur l'insistance affectueuse de MM. DELABY, CHARONNAT et GUILLOT, j'acceptai cette fonction où il me restait tout à apprendre.

Mon bien cher Maître — je n'ose dire ici « mon cher patron » — lorsque vous m'avez choisi, vous désiriez, comme vous l'avez écrit, tenter une expérience, faire confiance à un jeune. Cette expérience se poursuit ; si j'atteins la vieillesse, l'avenir jugera si vous avez été bien ou mal inspiré.

J'ai rencontré en vous le plus libéral, le plus bienveillant, le plus désintéressé des maîtres. Permettez-moi de vous en remercier aujourd'hui.

Vous m'avez guidé, encouragé, grondé et, que vos enfants m'excusent, un peu comme un fils têtu, toujours prêt à contredire son père. A cette heure, où je vous succède, ici, à cette place où je vous ai, de cette chaise, tant de fois écouté, admiré, où j'ai vu les premiers cheveux blancs argenter vos tempes, où devant un auditoire attentif, sans cesse renouvelé et il faut bien le dire toujours animé d'une respectueuse affection, vous avez glorifié une profession dont vous êtes devenu un des symboles, j'ai de la peine à dissimuler mon émotion. Inspiré par votre pensée, ayant retenu vos leçons, si je réussis, soutenu par la même foi, à en maintenir la haute valeur morale, éducative et professionnelle, ce sera encore une bien modeste façon de vous témoigner ma reconnaissance. Laissez-moi vous exprimer les sentiments que nous partageons tous en cet instant : parents, collègues, élèves, amis, sentiments qui sont faits d'une admiration sincère, d'une déférente affection, d'une profonde gratitude, assombries du regret de vous voir quitter cette chaire.

Si l'orientation de ma carrière universitaire est due au professeur GORIS, celle-ci n'a été rendue possible que par les bienfaits d'une institution admirable : l'Internat en pharmacie.

Grâce à la parfaite compréhension du professeur H. HÉRISSEY dans le service duquel je fus « provisoire » quelques mois à l'Hôpital Saint-Antoine et surtout sous l'énergique impulsion de mes « anciens », CHARONNAT et GUILLOT, auxquels je n'ai cessé d'être uni par les liens de la plus fraternelle affection, je pus préparer le concours et arriver, en 1926, interne à l'Hôpital de la Pitié, dans cette salle de garde si chère à mon cœur où j'avais été introduit par le fidèle Paul HUSSON, et où je devais, suivant l'expression consacrée, « faire salle de garde » pendant une douzaine d'années.

C'est au cours de l'Internat que s'accusent les personnalités, que se forment les amitiés les plus robustes, c'est là que l'étudiant, devenu un homme, se trouve grandi par la responsabilité de contribuer, à sa mesure, au diagnostic des maladies et à la guérison des malades ; c'est là aussi, que, dégagé pour un temps des soucis matériels de la vie, le jeune interne peut parfaire, en toute liberté d'esprit, son éducation intellectuelle et réfléchir à son avenir.

Comme beaucoup d'autres avant moi, je ne reconnaîtrai jamais assez ce que je dois à l'Internat.

A l'Hôpital de la Pitié, j'eus pour pharmacien-chef, tout d'abord, le professeur DELÉPINE jusqu'à son départ pour le Collège de France et ensuite le professeur MASCRÉ. Je suis redevable au premier du rare privilège d'avoir vécu dans l'ombre d'un grand savant. Si nous nous sommes peu parlé, je puis assurer que je lui dois beaucoup. Au second, je suis redevable des quelques progrès pédagogiques que j'ai pu accomplir et des satisfactions élevées résultant de discussions scientifiques aussi ardentes que variées.

Le service de chirurgie auquel je demeurai le plus longtemps attaché fut celui dirigé par le professeur Ch. LENORMANT, secondé par une pléiade mouvante de remarquables chefs de clinique, assistants et internes, de laquelle se dégageait, avec constance, la claire figure du professeur WILMOTH. J'ai pu recevoir d'eux des leçons de dévouement et d'abnégation, voire même expérimenter leur habileté opératoire ! Ils savent la confiante et respectueuse affection que je leur garde.

Lors de mon passage à la Clinique Tarnier, le professeur BRINDEAU voulut bien m'accueillir avec une bienveillante attention ; je m'en voudrais de ne pas me le rappeler aujourd'hui.

Il est encore deux maîtres envers lesquels j'ai contracté une dette de reconnaissance, ce sont les professeurs Emile PERROT et Léopold RUZICKA. L'un m'a donné, par son exemple, le goût inquiétant des voyages lointains ; l'autre, sur la présentation de M. le professeur

DELÉPINE, m'ayant accepté dans son Laboratoire de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, m'a permis de mener à son terme une thèse de sciences que, sans lui, j'aurais certes abandonnée.

Ma thèse une fois acquise, la Caisse nationale de la recherche scientifique m'aida de la façon la plus effective en me comptant parmi ses boursiers, puis ses chargés de recherche. Comment exprimer ma gratitude à cette fondation qui ne réclame de ses bénéficiaires qu'un travail personnel, assidu et désintéressé ? Sans elle, je n'aurais pu demeurer dans l'Université. Lors de la revision annuelle des listes nominatives et de l'appréciation des travaux, ceux de mes maîtres comme MM. les professeurs M. DELÉPINE et P. LEBEAU, qui pouvaient être consultés, ont certainement été pour moi des juges bienveillants !

Mes débuts devant ce pupitre professoral sont récents, ils remontent à 1937. M. GORIS me confia tout d'abord quelques leçons de Pharmacie galénique et ensuite M. le Doyen GUÉRIN et M. le professeur BACH me chargèrent des conférences complémentaires de Botanique générale. Je pus mesurer, alors, combien il y a loin de ce que l'on croit bien comprendre à ce qu'il faut faire comprendre. De ces efforts si salutaires, je leur suis à tous trois profondément reconnaissant.

Il m'est agréable aussi de remercier les nombreux camarades et élèves dont beaucoup sont sur ces bancs et dont j'eus au début à surveiller, puis par la suite à guider les recherches. Nous nous sommes instruits ensemble, en butte au redoutable esprit critique de notre ami René POTTIER. Mon cher ami, tous les anciens élèves du Laboratoire sont heureux comme moi, j'en suis certain, de te voir enfin assis sur cette chaise d'assistant qui te revenait de droit. Les sacrifices que tu as consentis pour m'aider dans ma nouvelle fonction sont de ceux que l'on retient.

Les hasards de la mobilisation m'ont fait connaître une vingtaine d'hommes d'élite dont l'amitié fidèlement entretenue, récemment endeuillée par la disparition brutale d'un des plus distingués d'entre eux : René ARNOLD, est et demeure pour moi un inestimable soutien.

Récemment enfin, une collaboration imprévue m'a permis d'entrer dans le cercle enchanté des amis de M. L.-G. TORAUDE. Cher Monsieur, c'est avec une joie mêlée d'orgueil que je me crois autorisé à déclarer publiquement que vous êtes devenu pour moi un guide expérimenté et écouté, vous remplacez en ce lieu mon père absent : comment aurais-je pu l'oublier ?

MESDAMES, MESDEMOISELLES, MESSIEURS,

Si la chaire de Pharmacie galénique de cette Faculté est de création relativement récente sous son vocable spécifique actuel, puisque

son premier titulaire Jean-Baptiste-Alphonse CHEVALLIER y fut nommé le 31 mars 1868, sa fondation véritable remonte au début du XIX^e siècle. Il faut la reconnaître déjà dans la chaire de Pharmacie, l'une des quatre fondées, par l'arrêté du 25 thermidor an XI (13 août 1803), portant règlement et organisation des Ecoles de Pharmacie en exécution de la mémorable Loi du 21 germinal de la même année (11 avril 1803).

Chaque chaire comprenait un professeur titulaire assisté d'un professeur adjoint. C'est ainsi que, par arrêté du 15 vendémiaire an XII (8 octobre 1803), revêtu de la signature de BONAPARTE, premier Consul, furent nommés : professeur titulaire, Antoine-Louis BRONGNIART et professeur adjoint BOURIAT.

BRONGNIART était un chimiste, il avait précédemment exercé les fonctions de démonstrateur de chimie au Collège royal de Pharmacie depuis sa création en 1777. Son enseignement pharmaceutique fut d'ailleurs de très courte durée, car BRONGNIART mourut l'année suivante. Ses leçons devaient en tous cas se ressentir de ses tendances chimiques, car il laissa le soin d'enseigner la partie galénique à son adjoint. Ce précédent créa une véritable habitude chez ses successeurs et, en conséquence, les professeurs adjoints BOURIAT de 1803 à 1832, LE CANU durant cette même année 1832 ; SOUBEIRAN en 1833 et 1834 et enfin CHEVALLIER de 1835 à 1868 furent professeurs de Pharmacie galénique avant la lettre.

L'irrésistible développement des médicaments chimiques ne fit qu'accentuer cette division de l'enseignement de la Pharmacie et dès 1838, SOUBEIRAN, alors professeur de Physique, réclamait déjà comme une mesure urgente et indispensable, le dédoublement de la chaire de Pharmacie. Trente ans furent nécessaires pour faire aboutir officiellement cette réforme. C'est à Bussy, alors directeur de l'Ecole de Pharmacie, professeur de Chimie minérale comme notre Doyen actuel, que revient le mérite d'avoir pu obtenir, en 1868, la reconnaissance légale d'un état qui existait en fait depuis longtemps.

LE CANU, d'ailleurs suppléé depuis plusieurs années par BAUDRI-MONT, demeurant professeur de Pharmacie, ce fut son adjoint CHEVALLIER qui fut très justement promu le premier titulaire de la chaire de Pharmacie galénique.

La carrière de Jean-Baptiste-Alphonse CHEVALLIER est une des mieux remplies que l'on puisse imaginer.

Né le 19 juillet 1793, à Langres, il est considéré comme le premier interne titulaire en pharmacie des Hôpitaux de Paris, nommé à la suite du premier concours de cette institution, en 1815. Chimiste, toxicologue, hydrologue, pharmacologue, hygiéniste et surtout analyste, on demeure confondu à la simple lecture de la liste de ses travaux. Rien de ce qui touche à la chimie ne lui est resté étranger.

Il a publié plus de 800 notes et mémoires et présenté au seul Conseil d'Hygiène, de 1831 à 1879, au moins 2.660 rapports. C'est dire combien sa compétence était reconnue et de quelle autorité scientifique il jouissait.

Dans notre siècle cependant épris de vitesse, il paraît un défi, quand on considère un tel effort, de simplement rédiger, même en dactylographie, le texte de ces notes, sans compter les nombreux ouvrages et, partant, de ne plus disposer d'une minute pour en réaliser l'essentiel. Cependant, CHEVALLIER est un auteur consciencieux malgré cette rarissime fécondité.

Son enseignement, d'après ce qui nous en est parvenu, reflète assez mal ses étonnantes capacités, car, sans délaisser la pharmacie galénique, il consacre une partie importante de ses leçons aux essais des substances médicamenteuses et alimentaires.

Il avait publié, en 1825, un *Manuel du Pharmacien*, et en 1848 un remarquable *Dictionnaire des altérations et des falsifications des substances alimentaires, médicamenteuses et commerciales* qui n'eut pas moins de 7 éditions et que l'on consulte encore volontiers aujourd'hui.

C'est surtout par ce livre, il faut, hélas ! bien l'avouer, que les étudiants de ma génération ont retenu le nom de CHEVALLIER. Quelques-uns ont pu, en outre, fixer dans leur mémoire les traits de son visage racé en contemplant, Salle des Actes, son portrait sous l'œil indulgent duquel ils ont subi quelques examens définitifs.

Suppléé depuis le 1^{er} novembre 1872 par BOURGOIN, il mourut le 29 novembre 1879, âgé de quatre-vingt-six ans.

Son successeur fut précisément Edme-Alfred BOURGOIN qui naquit à Saint-Cyr-les-Colons, dans l'Yonne, le 26 mai 1836. Docteur en médecine et docteur ès sciences physiques, il est institué agrégé de l'École de Pharmacie en 1869 et nommé titulaire de cette chaire le 3 novembre 1877.

BOURGOIN est uniquement un chimiste, ses travaux de pharmacie sont des plus réduits, mais son œuvre en chimie organique est considérable et lui assure une notoriété durable et amplement méritée.

L'électrolyse des acides et sels organiques retint tout d'abord son attention et les nombreuses observations qu'il fit à ce sujet sont des plus perspicaces, si on veut bien se remémorer qu'elles eurent lieu surtout entre 1867 et 1870. Il n'abandonna jamais, d'ailleurs, cette étude de prédilection, car une dizaine d'années plus tard, il abordait, avec la collaboration de REBOUL, l'électrolyse de l'acide malonique et des malonates.

Dans une autre série de recherches devenues classiques, BOURGOIN dégage les relations existant entre les biacides malonique, succinique

et tartrique. Simultanément il s'intéresse aux dérivés halogénés de l'éthylène, au propylène normal, à l'action du cyanure de potassium sur le trichloracétate de potassium.

Sa vaste érudition et ses travaux le qualifient pour écrire 8 des principaux volumes de l'*Encyclopédie chimique* de FRÉMY : carbures d'hydrogène, aldéhydes, acides organiques, etc..., sans oublier dans le tome I, l'article sur l'eau et les eaux minérales.

Il publie en 1880 un *Traité de Pharmacie galénique* dans lequel, comme il l'indique dans la préface, il a voulu simplement « développer les principales questions qui font partie du domaine de la pharmacie galénique » ; c'est un livre qui s'adresse surtout à ses élèves et ceci nous révèle sa façon de concevoir l'enseignement de la Pharmacie galénique en trois parties : d'abord les opérations pharmaceutiques : pulvérisation, solution..., ensuite les médicaments internes et enfin les médicaments externes. Une deuxième édition de ce livre parut en 1888.

Dès qu'il le peut, BOURGOIN s'échappe des considérations techniques, qu'il connaît néanmoins parfaitement, en qualité de directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux depuis 1885, pour s'élever vers celles d'ordre théorique. Il cherche à dégager son enseignement de cette gangue culinaire qui attriste encore la préparation de certaines formes pharmaceutiques.

BOURGOIN, ayant été élu député des Ardennes en 1893, fut suppléé par Emile BOURQUELOT et mourut subitement le 9 février 1897 dans sa soixante-et-unième année.

Si les recherches de pharmacie galénique de BOURGOIN sont très modestes, il a pourtant contribué à la bonne réputation de cette chaire qu'il a occupée une vingtaine d'années, mais celle-ci devait acquérir un éclat sans précédent par la valeur de son troisième titulaire : Emile-Elie BOURQUELOT.

Né à Jandun dans les Ardennes, le 21 juin 1851, BOURQUELOT est nommé professeur de Pharmacie galénique le 25 juillet 1897.

Ancien interne en pharmacie, pharmacien des hôpitaux en 1878, il est, dans cette Ecole, successivement préparateur des travaux pratiques de chimie, puis de cryptogamie, chargé des fonctions de chef des travaux de micrographie, professeur agrégé en 1889, chargé de cours de 1893 à 1897 durant le mandat parlementaire de BOURGOIN.

BOURQUELOT est un naturaliste attiré par la chimie biologique et la chimie végétale. Il est un bel exemple de la valeur incomparable de cette culture encyclopédique exigée et sanctionnée par les concours de pharmacien des hôpitaux et d'agrégé : connaissances générales très approfondies permettant ensuite de se spécialiser aussi bien dans le domaine des sciences naturelles que dans celui des sciences chimiques.

A peine âgé de quarante-six ans, au moment de sa titularisation, BOURQUELOT est célèbre, ses travaux sont connus hors de France. Ses premières recherches qui sont relatives à l'étude des phénomènes chimiques de la digestion chez les Mollusques Céphalopodes constituent le sujet de ses thèses de pharmacien de 1^{re} classe, en 1882 et de doctorat ès sciences naturelles en 1885. C'est dans ce domaine du rôle joué par les ferments solubles chez les êtres vivants que son activité scientifique se maintiendra d'ailleurs toute sa vie.

En 1897, année où cette chaire lui est confiée, BOURQUELOT a déjà publié de nombreuses notes sur les ferments solubles dits hydratants dont quelques-unes sont signées en commun avec celui qui va devenir son plus fidèle collaborateur, son plus dévoué disciple : Henri HÉRISSEY. Il a abordé, en collaboration avec Gabriel BERTRAND, l'étude des ferments dits oxydants des Champignons. Il a apporté une importante contribution à la chimie et au métabolisme de nombreux sucres comme le tréhalose, le maltose, le galactose, l'arabinose, le mélézitose et le raffinose... Il a cherché à résoudre le problème ingrat posé par la fermentation alcoolique d'un mélange de deux sucres : maltose-lévulose ou glucose-lévulose... Bref, il est à l'orée de sa carrière professorale véritablement un maître dont le renom va attirer dans ses laboratoires de l'Hôpital Laennec ou de l'Ecole supérieure de Pharmacie une phalange enthousiaste de jeunes chercheurs dont quelques-uns deviendront à leur tour d'authentiques chefs d'école.

La caractérisation biochimique des sucres et des glucosides dédoublables par l'émulsine, la synthèse biochimique des hétérosides d'alcools et des holosides, les équilibres fermentaires sont autant de chapitres que BOURQUELOT et ses collaborateurs introduiront ensuite dans la science.

L'œuvre scientifique d'Emile BOURQUELOT est importante et féconde. Elle a d'ailleurs été remarquablement analysée et décrite par le professeur Albert GORIS. Je n'insisterai donc pas davantage.

L'enseignement d'Emile BOURQUELOT, d'après les notes que j'ai pu consulter et la tradition orale, était d'une haute qualité par sa scrupuleuse probité scientifique, le moindre fait n'étant rapporté qu'avec la plus vigilante circonspection. Ces leçons précises, données par un homme qui s'imposait, forçaient l'élève à réfléchir. But difficile à atteindre, même dans l'enseignement supérieur.

Si la pharmacie française d'avant 1914 avait su conserver et développer la sérieuse réputation internationale dont elle jouissait, c'est à des savants désintéressés comme Emile BOURQUELOT qu'elle le devait.

Comme CHEVALLIER et BOURGOIN, ses deux prédécesseurs, BOURQUELOT fut membre de l'Académie de Médecine et, de plus, membre

de l'Académie des Sciences. Il devait mourir à la suite d'une courte maladie, le 26 janvier 1921.

Aucun buste, aucune médaille, aucune photographie ou portrait ne rappelle dans cette Faculté les traits d'Émile BOURQUELOT. Son nom vient d'être inscrit au-dessus d'une modeste salle de conférences. Lorsque des temps plus favorables seront revenus, il deviendra indispensable de réparer cette ingratitude.

La vacance créée par le décès de BOURQUELOT amena le professeur Joseph BOUGAULT à occuper, comme quatrième titulaire, la chaire de Pharmacie galénique. Ce n'est pour lui qu'un poste d'attente. Analyste né, ses aspirations le portent vers la chaire de Chimie analytique dont il deviendra titulaire à la retraite du professeur VILLIERS-MORIAMÉ, en 1925.

La carrière scientifique et universitaire du professeur BOUGAULT a été magistralement évoquée, dans une circonstance analogue à celle-ci, par le professeur Raymond DELABY.

Cette manifestation mémorable fut considérée, de plus, comme son jubilé scientifique et son passage dans la chaire de pharmacie galénique ne fut pas oublié.

Un pharmacologue, le professeur Albert GORIS, fut désigné pour succéder au professeur BOUGAULT. Le 2 décembre 1925, il prononçait, dans ce même amphithéâtre, une leçon inaugurale inoubliable.

Mon cher Maître, j'étais, ce jour-là, un de vos « supporters » les plus ardents, grimpé sur une de ces fenêtres, à une place où si je vous entendais mal, je sus résister, sans m'en apercevoir, au coup de chaleur, tant la foule de vos admirateurs était dense ; je n'avais d'yeux que pour votre belle prestance. Personne n'aurait pu me faire croire à cette heure que je vous succéderaï et qu'il me reviendrait le périlleux honneur de retracer devant un grand nombre de ces auditeurs d'alors votre œuvre scientifique et professionnelle, fort heureusement non encore interrompue.

C'est lors de votre stage à Cambrai, chez le pharmacien Paul BOISTEAUX, homme de grande culture et de haute valeur morale, que vous avez été séduit par l'histoire naturelle. Dans le grenier de ce digne praticien, vous vous livrez au classement des plantes de son droguier, vous comparez les caractères organoleptiques de tous ces simples et les gravez dans votre mémoire ; dans la cave, vous vous initiez aux préparations galéniques. Paul BOISTEAUX a su vous faire aimer la pharmacie, car il l'exerçait, lui-même, avec distinction, aussi, lorsque vous arrivez à Paris, êtes-vous bien préparé à suivre les cours et pouvez-vous très rapidement arriver interne en pharmacie.

Quatre années où vous allez pouvoir vivre, travailler et rire à l'abri du besoin. Vous vous plaisez à évoquer votre séjour à la vieille Pitié,

comme celui d'une époque paradisiaque : « journées et soirées de travail, coupées de récréations joyeuses ».

Vous quittez l'internat, licencié ès sciences naturelles, pharmacien de 1^{re} classe et surtout préparateur du professeur PLANCHON, alors titulaire de la chaire dite de Matière médicale.

La mode est cependant à la Chimie, vous auriez pu comme vos condisciples vous inscrire chez BERTHELOT, JUNGFLAISCH, BÉHAL ou MOISSAN, mais non, vous pensez sagement que s'intéresser aux sciences naturelles ne constitue pas une tare intellectuelle et vous entrez en dépit de vos connaissances chimiques chez le naturaliste PLANCHON. Là, GUIBOURT, puis PLANCHON avaient accumulé des échantillons d'origine en nombre considérable et vous vous proposez de classer toutes ces richesses inabordables, œuvre gigantesque et de première nécessité, mais votre Maître PLANCHON meurt brusquement au printemps de 1900. Le professeur Emile PERROT est alors chargé du cours, puis titularisé en 1902. C'est un homme jeune, combattif, impétueux et entreprenant, ayant un programme précis à réaliser, il veut faire de la Matière médicale « active », ne pas se contenter de répéter ce que les autres disent ou écrivent, il veut aller « voir » sur place d'où viennent les matières premières, comment se comportent les végétaux exotiques, suivre la préparation des drogues, comprendre la genèse des marchés.

Il trouve en vous le collaborateur qui le complète à souhait ; compétent à la fois en chimie et en micrographie, et surtout plus sédentaire ! Vous demeurez donc préparateur du nouveau titulaire et depuis lors, soit depuis plus de quarante ans, vos deux noms affectueusement liés se feront connaître de tout l'Univers. Il suffit d'avoir un peu voyagé pour l'avoir constaté.

Docteur ès sciences naturelles en 1903, vous êtes reçu pharmacien des Hôpitaux en 1905, nommé chef des travaux pratiques de micrographie en 1908, professeur agrégé en 1914, directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux et professeur de Pharmacie galénique en 1925 ; enfin élu membre de l'Académie de Médecine en 1935.

MESDAMES, MESDEMOISELLES, MESSIEURS,

Il est difficile de retracer l'œuvre scientifique actuelle du professeur Albert GORIS en quelques minutes, car elle est abondante et relève de multiples disciplines : Botanique, Chimie végétale, Chimie biologique, Pharmacologie, aussi, afin d'en faciliter l'exposition, vais-je précisément la diviser arbitrairement selon ces disciplines sans respecter l'ordre chronologique de son édification.

En *Botanique*, les recherches d'Albert GORIS, qui sont d'ailleurs les premières en date, se rattachent à l'histologie végétale. Il se pro-

pose d'élucider par des données micrographiques, le problème de l'identification spécifique des Aconits très toxiques, originaires de l'Inde, mais il s'aperçoit aussitôt que les documents relatifs à la structure des tubercules d'aconits même indigènes, sont très lacunaires et peu précis. Il décide alors de reprendre l'étude anatomique complète des racines du genre *Aconitum*, pour aborder ensuite la source botanique des drogues indiennes.

Il constate que la tuberculisation provoque dans la racine des diverses espèces d'aconit des anomalies structurales que l'on peut ramener à cinq types différents, aujourd'hui classiques : *Napellus*, *Anthora*, *uncinatum*, *atrox* et *Lycocotnum*.

De même, l'étude histologique de la racine de *Scorodosma foetidum* Bunge, une des deux Umbellifères qui fournissent la gomme-résine connue sous le nom d'*Asa foetida*, permettra à M. GORIS de montrer que, comme dans l'*Aconitum uncinatum* L., l'épaississement de cette racine accentue les sinuosités du cambium au point de provoquer sa fragmentation et de finalement se traduire par la production de cordons libéro-ligneux isolés et caractéristiques.

Par l'étude de végétaux appartenant à la famille des Anacardiacées, il vérifie que la place attribuée par les systématiciens à la tribu des Mangiférées, d'après l'examen de la fleur, se justifie également par les caractères anatomiques des feuilles.

Comme il l'a écrit, « Aux confins de l'anatomie et de la chimie végétale, le chercheur rencontre le problème de la localisation des principes immédiats chez les végétaux ». Nul mieux que lui ne sera qualifié pour aborder un tel problème.

ERRERA, CLAUTRIAU, Paul GUÉRIN venaient de préciser la localisation de certains alcaloïdes ; avec REIMERS, M. GORIS avait bien montré les relations microchimiques existant entre les composés tanniques et les alcaloïdes chez divers quinquinas, mais il désire se familiariser avec les méthodes nouvelles et se rend à Bruxelles auprès d'ERRERA.

Si les connaissances relatives à la localisation des alcaloïdes commençaient à se généraliser, celles concernant les glucosides demeureraient très rudimentaires, ce qui s'explique facilement par l'absence de technique générale de précipitation ou de coloration de ces principes immédiats.

Cependant, M. GORIS est assez heureux pour trouver dans une application de la réaction de SONNENSCHNEIN, une technique sensible et spécifique de localisation de l'esculine (esculoside) dans le Marronnier d'Inde. Il établit alors la distribution et les variations de ce glucoside dans ce végétal à partir de la graine et durant un cycle végétatif annuel.

Mais, chose curieuse, le tanin du Marronnier d'Inde se trouve réparti dans les mêmes cellules que l'esculine, comme auparavant d'ailleurs il l'avait remarqué pour les tanins et les alcaloïdes dans les quinquinas.

Il met en évidence des faits analogues pour d'autres glucosides : fustine, fraxine, salicine, alors que, par contre, la daphnine semble exister à l'état libre dans les cellules.

Il cherche, de plus, à localiser, soit dans le thé vert, soit dans la noix de kola fraîche, ce principe qui se comporte le plus souvent comme un alcaloïde : la caféine, mais il échoue. De ces essais infructueux, il acquiert cependant la conviction que le tanin et la caféine coexistent dans la même cellule et cette quasi-certitude lui servira de guide dans ses travaux ultérieurs sur la kola.

Toutes les recherches qui viennent d'être énumérées constituent le sujet de la thèse de doctorat ès sciences naturelles de M. GORIS.

Plus tard, avec RONCERAY, il cherchera à localiser l'orcine dans les lichens à orseille, avec ARNOULD il indiquera le parti que l'on peut tirer des réactions colorées produites par le réactif sulfo-vanillique pour classer les lactaires et les russules, ou encore pour suivre l'extraction d'un composé chimique donné chez certains végétaux, enfin, avec Louis CRÉTÉ, il précisera la répartition microchimique des glucosides anthraquinoniques purgatifs dans le rhizome du *Polygonum cuspidatum*.

Lors du concours de 1914, la thèse d'agrégation était encore une épreuve sévère imposée aux concurrents et peut-être la seule qui eût mérité de survivre à ce concours : elle démontrait les aptitudes profondes du candidat à enseigner. Il s'agissait de mettre au point une question d'actualité dans les conditions normales de la fonction professorale : recherches bibliographiques aussi complètes que possible, examen critique des divers travaux, enfin exposé précis et clair des résultats obtenus.

M. GORIS va très naturellement choisir le sujet portant « sur la localisation et le rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux » et il apportera au jury une monographie qui fera époque. Dans une première partie, il relate tous les essais de localisation effectués depuis les premières recherches de ERRERA en 1887 jusqu'en 1914 ; il en a contrôlé d'ailleurs le plus grand nombre. Après cette étude, en quelque sorte *statique*, il aborde dans une deuxième partie ce que l'on pourrait désigner sous le nom de « *dynamique* des alcaloïdes et des glucosides », c'est-à-dire leur naissance, leurs migrations et leur disparition et se demande quel rôle ils jouent dans l'organisme végétal. Questions toujours à l'étude et difficiles à résoudre. M. GORIS considère les glucosides comme une forme de mobilisation

des déchets de l'activité cellulaire. Le glucose se comporterait comme un antidote vis-à-vis de ces composés toxiques, le plus souvent de nature phénolique et se combinerait avec eux pour les solubiliser et les convoyer. Phénomènes analogues à ceux que l'on constate expérimentalement chez l'homme ou les animaux, où de nombreux composés dérivés de phénols, d'aldéhydes ou d'acides organiques s'éliminent à l'état de dérivés glycuroniques. Cette hypothèse en partie vérifiée est certainement celle qui rend le mieux compte des faits jusqu'alors observés ou provoqués.

La localisation des alcaloïdes ou des glucosides a conduit normalement M. GORIS à la *Chimie végétale*.

En plus de recherches sur la pulpe de nété, ou sur l'utilisation du marron d'Inde, ses travaux les plus importants, dans ce domaine, se rapportent à la kola, aux essences de primevères, à la vanille et aux bourgeons du *Populus balsamifera* L.

Tous les voyageurs avaient constaté que dans le pays d'origine, les indigènes ne consommaient que la graine fraîche du kolatier, dédaignant complètement la noix sèche.

Or, jusqu'en 1907, on n'avait isolé de la kola que de la caféine et des traces de théobromine comme principes chimiquement définis. Ils ne suffisaient pas à eux seuls à justifier l'action pharmacodynamique de la kola fraîche. M. GORIS extrait alors de la kola fraîche une substance cristallisée qu'il nomme *kolatine-caféine* pour rappeler qu'elle est facilement dissociable en ces deux composés.

En effet, la kolatine-caféine qui renferme environ le tiers de son poids de caféine, ne cède pas trace de ce principe au chloroforme sec dans lequel il est cependant très soluble, mais en présence d'eau et rapidement à chaud, la dissociation se produit et on peut arriver par des épauements suffisants à enlever toute la caféine et à obtenir la seule kolatine, dont la constitution, non encore absolument démontrée, semble la rapprocher des catéchines.

Avec J. CHEVALIER, M. GORIS montre que du point de vue pharmacodynamique, la kolatine possède un antagonisme relatif vis-à-vis de l'action de la caféine, tant sur les muscles que sur le système nerveux central.

Comme la kolatine disparaît complètement dans les noix de kola sèches et, partant, dans les préparations pharmaceutiques issues de cette matière première, on peut rapporter en partie à cette disparition les différences observées entre les propriétés pharmacodynamiques de la noix sèche et celles de la noix fraîche.

En 1911, M. GORIS isole un deuxième composé de la kola fraîche, auquel il donne le nom de *kolatine*.

Un grand nombre d'essences d'origine végétale ne préexistent pas

dans la plante, mais résultent le plus souvent de l'action des ferments sur des hétérosides. M. GORIS et ses collaborateurs, M^{me} DUCHER. MM. MASCRÉ, VISCHNIAC et CANAL en ont donné une brillante démonstration dans l'étude des hétérosides générateurs de l'essence des rhizomes et racines des primevères.

Présentement, ces remarquables travaux ont conduit aux résultats suivants : isolement de deux hétérosides nouveaux : le *primevéroside* (primevérine) et le *primulavéroside* (primulavérine), donnant tous les deux par hydrolyse d'une part un biose nouveau : le *primevérose*, résultant lui-même de l'union d'une molécule de *glucose* et d'une molécule de *xylose* et, d'autre part, une fraction odorante qui est, dans le cas du primevéroside : un ester méthylique de l'acide 2-oxy-4 méthoxybenzoïque et dans celui du primulavéroside : un isomère de position du précédent : l'ester méthylique de l'acide -2-oxy-5 méthoxybenzoïque.

L'essence issue des organes souterrains de *Primula officinalis* L. est formée d'un mélange de ces deux esters; par contre celle retirée du *Primula acaulis* Jacq. ne renferme que l'ester dérivé du primulavéroside dont cette plante constitue une source à retenir, et aussi mais en faible proportion un composé cétonique la 2-oxy-5 méthoxyacétophénone dont l'hétéroside générateur n'a pu encore être extrait.

Les rhizomes et racines de *Primula Auricula* L., plante cultivée dans les jardins sous le nom vulgaire « d'oreille d'ours » libèrent une essence assez différente des précédentes, car, en dehors de petites quantités de l'ester méthylique dérivé de l'hydrolyse du primulavéroside, sa presque totalité est représentée par le pæonol, ou 2-oxy-4 méthoxyacétophénone, corps cristallisé, antérieurement isolé des racines de la Pivoine arborescente de Chine (*Paeonia Moutan* Sims).

Chemin faisant, M. GORIS et ses collaborateurs n'ont pas manqué de s'intéresser aux ferments capables de provoquer l'hydrolyse des primevérosides.

La découverte du primevérose marque une date importante dans la chimie des sucres, car ce biose si curieux a depuis lors été retrouvé chez de nombreux végétaux, où sa signification est d'ailleurs inconnue.

Tous ceux qui ont pratiqué la chimie végétale savent ce que les travaux de cette qualité demandent de patience et de soin. Au moment de conclure, on se trouve généralement démuné de matière première, il faut sans cesse procéder à de nouvelles extractions et se trouver ainsi soumis aux caprices de la végétation. On comprend aussi pourquoi la chimie végétale a si peu d'adeptes, car dans ce domaine les publications sont rarement annuelles !

Les recherches de M. GORIS sur la vanille procèdent du même esprit

que celles relatives aux primevères. D'où vient le parfum de la vanille préparée ?

Les fruits verts du vanillier sont dépourvus d'arome et ce n'est qu'après une fermentation réalisée à la colonie que le fruit prend sa couleur noire et dégage cette odeur suave, bien connue et supérieure à celle de la vanilline cependant engendrée par cette pratique.

Le coniféroside (coniférine) étant un glucoside assez répandu dans le règne végétal et se dédoublant sous l'influence de l'émulsine en glucose et alcool coniférylique susceptible lui-même de s'oxyder en vanilline, l'opinion admise sans contrôle était que la vanille verte renfermait du coniféroside. Or, il n'en est rien. M. GORIS, grâce à la méthode de stabilisation des végétaux sur laquelle je reviendrai dans un instant, ayant pu faire préparer à la Réunion et à Madagascar des fruits stabilisés, parvient à extraire de ceux-ci un glucoside plus simple que le coniféroside : la *glucovanilline* actuellement dénommée *vanilloside*. Elle donne directement sous l'influence d'une hydrolase comme l'émulsine, une molécule de glucose et une molécule de vanilline. Il isole de plus l'*alcool vanillique* qui, lui aussi, serait sous forme de glucoside dans le végétal non fermenté et un ester auquel on pourrait attribuer la finesse du parfum de la vanille préparée. Cet ester se trouverait également à l'état de glucoside dans le complexe primitif.

Sur ces constatations, M. GORIS bâtit deux hypothèses sur la genèse de la vanilline lors de la fermentation.

Première hypothèse : L'alcool glucovanillique est d'abord hydrolysé en glucose et alcool vanillique et ce dernier s'oxyde en vanilline ; il y a tout d'abord action d'une hydrolase, puis d'une oxydase.

Deuxième hypothèse : L'alcool glucovanillique subit d'abord l'action de l'oxydase et se transforme en glucovanilline qui, à son tour, est attaquée par l'hydrolase qui la scinde en glucose et vanilline : action primitive de l'oxydase suivie de celle de l'hydrolase.

M. GORIS pense que le second mode de production est sans doute le plus vraisemblable en raison de la petite quantité, toujours isolée, d'alcool glucovanillique et d'alcool vanillique. Ces hypothèses sont encore aujourd'hui en cours de démonstration.

En 1936, M. GORIS publie avec M. H. CANAL un important mémoire sur la composition chimique des bourgeons de *Populus balsamifera* L. ou peuplier baumier du Canada. Il est impossible de relater ici, même en les résumant, les résultats obtenus qui se chiffrent par l'isolement ou la caractérisation de plus de 15 composés, dont le plus curieux est une dihydrochalcone (la 2'-6' dihydroxy-4' méthoxy- β phénylpropiophénone) dont ils réalisent, pour contrôle, la synthèse.

Signalons enfin pour clore ce chapitre de la Chimie végétale les travaux faits en collaboration avec L. CRÉTÉ sur la nupharine, avec

VISCHNIAC sur le tormentol et les alcaloïdes de la valériane, avec le doyen GUÉRIN sur la présence d'un glucoside générateur de coumarine dans une belle Labiée, le *Melittis Melissophyllum* et enfin ceux publiés seuls sur les glucosides du *Monotropa* et du *Lathraea Clandestina* L.

En *Chimie biologique*, M. GORIS a, lui-même, classé ses recherches en quatre groupes : urée et uréase chez les champignons supérieurs, lichens à orseille, nutrition minérale du bacille pyocyanique, biochimie du bacille tuberculeux. Puisque le temps m'oblige à choisir, je ne reviendrai pas sur les lichens à orseille.

Avec la collaboration de M. MASCRÉ, puis de M. COSTY, M. GORIS a pu démontrer la présence de l'urée chez quelques champignons supérieurs.

En 1906, au moment où il entreprenait ces recherches, l'urée n'avait pas encore été signalée chez les végétaux et les biologistes regardaient même ce fait comme discriminatoire entre la cellule végétale et la cellule animale. En réalité, quelques années auparavant BAMBERGER et LANDSIEDL puis GAZE avaient bien retiré l'urée de deux *Lycoperdon*, mais cette découverte rapportée en quelques lignes était passée inaperçue. En toute indépendance, MM. GORIS et MASCRÉ caractérisèrent donc en 1908 l'urée chez quelques champignons supérieurs, puis grâce à la méthode de FOSSE, combinaison de l'urée au xanthydrol, MM. GORIS et COSTY purent doser l'urée dans une trentaine d'espèces. En 1922, les mêmes auteurs abordent l'étude de l'uréase et démontrent sa présence dans plusieurs centaines d'espèces. Mais chose étrange, elle fait généralement défaut chez celles où l'on peut caractériser l'urée.

C'est avec M. A. LIOT que M. GORIS fera une étude très poussée des besoins culturels du bacille pyocyanique et montrera, en suivant la formation du pigment bleu, la pyocyanine, que l'ion ammoniacal est la forme obligatoire sous laquelle l'azote est assimilé par cette bactérie.

Les recherches de M. GORIS sur la biochimie du bacille tuberculeux ont un peu perdu de leur intérêt, car elles ont été depuis considérablement développées par T. B. JOHNSON et R. J. ANDERSON en Amérique, MACHEBOEUF en France, avec des moyens d'investigation très puissants. Lorsqu'en 1920, M. GORIS publia le résultat de ses essais sur la composition chimique de ces microbes, on ne savait rien si ce n'est que ce redoutable bacille était entouré d'une gaine cirgraisseuse à laquelle on rapportait son acido-résistance. En opérant sur des quantités de bacilles secs, considérables pour l'époque — 1.500 gr. — M. GORIS sépare au moyen de solvants convenables, la fraction lipidique des corps bacillaires. De celle-ci il isole une substance qu'il nomme le *hyalinol*, des substances cirreuses représentées par un mélange d'esters des acides laurique, palmitique et stéarique

avec un alcool : le *mykol* et enfin des matières grasses donnant par saponification les acides oléique, palmitique, stéarique et arachidique avec des traces d'acides caproïque et butyrique.

Le retentissement de ces découvertes fut considérable, la grande presse s'en empara, d'aucuns y entrevoyaient déjà de nouvelles voies d'accès vers une chimiothérapie possible de la tuberculose. Hélas !

Si l'œuvre, jusqu'alors rapportée, de mon prédécesseur, est la plus estimée des savants, celle se rattachant au domaine de la *Pharmacologie* est de beaucoup, pour nous, la plus importante par ses conséquences pratiques et professionnelles, mais elle se prête mal à être résumée.

En dehors d'essais sur la récolte et la culture des plantes médicinales, de la création ou de l'adaptation de méthodes de dosage du sirop iodotannique, des préparations d'aconit, d'ergot de seigle, de belladone, d'opium, de coca, de noix vomique ou de fougère mâle, d'observations sur le rôle phylactique des alcaloïdes entre eux, il faut relater ici avec quelques détails les recherches de M. GORIS sur la stabilisation des végétaux et la préparation du catgut.

La stabilisation des végétaux a pour but de détruire les ferments qui, assurant, pendant la vie de la plante, de nombreuses réactions biologiques, y poursuivent après la mort, la désintégration des principes intéressant la thérapeutique. Pendant toute la période conduisant à une dessiccation plus ou moins parfaite du végétal, ces ferments : hydrolases, oxydases, coagulases, modifient les complexes chimiques initiaux au point de les rendre méconnaissables. La démonstration de ces transformations fermentaires au cours de la dessiccation des végétaux est due à BOURQUELOT. Il montra par exemple qu'à partir de la kola fraîche, on pouvait obtenir par un traitement approprié un extrait presque blanc, alors que l'extrait de kola sèche est brun rouge, du premier on ne pouvait retirer que des traces de caféine, alors que du second on en extrayait avec facilité. Nous venons de voir comment M. GORIS a rendu intelligible ces constatations par la découverte de la kolatine-caféine.

BOURQUELOT détruisait les ferments en précipitant la plante dans l'alcool bouillant sans interrompre l'ébullition et maintenait celle-ci durant une demi-heure. Par ce procédé, on récolte une liqueur alcoolique renfermant les principes non altérés de la plante fraîche, solubles dans l'alcool, mais la plante elle-même demeure inutilisable.

En 1907, MM. GORIS et ARNOULD préconisent une autre méthode, ils stérilisent la noix de kola fraîche par la vapeur d'eau sous pression à 105° dans un autoclave pendant un temps très court. Cette technique peut s'appliquer à tous les organes résistants : tiges, racines, graines et fruits. On peut les réduire en poudre, les sécher à

l'étuve ou à l'air libre et disposer ainsi d'une matière première stabilisée et non plus uniquement d'une préparation alcoolique comme dans le cas précédent. C'est là un progrès considérable.

En 1909, avec le professeur Em. PERROT, M. GORIS étend la stabilisation aux tissus les plus fragiles : feuilles et fleurs. Ces savants ont alors recouru à l'emploi des vapeurs d'alcool ou d'acétone. Ils stabilisent ainsi les feuilles de digitale pourprée. Si ces feuilles donnent une poudre d'une belle couleur verte inaltérable, la chlorophylle n'étant plus oxydée, celle-ci devient un inconvénient pour la préparation des extraits.

En effet, cette chlorophylle très soluble dans l'alcool se retrouve en abondance dans l'extrait mou. C'est alors qu'ils procèdent à la concentration des colatures à basse température dans le vide, puis séparent la chlorophylle par des lavages à l'éther sec qui, par contre, laisse intact les principes actifs. Aux extraits ainsi préparés, MM. PERROT et GORIS ont donné le nom d'*extraits physiologiques végétaux*, plus connus sous le nom commercial d'intraits.

Est-ce à dire que la stabilisation doit être appliquée aveuglément à tous les végétaux. Certes non, il faut dans chaque cas comparer l'action pharmacodynamique de la plante stabilisée à celle de la plante sèche et en déduire les indications les plus adéquates au but poursuivi.

Cependant, signalons en passant que les résultats décisifs obtenus par STOLL et ses collaborateurs et qui ont apporté tant de clarté dans la chimie de la digitale et de la scille dérivent des recherches de MM. PERROT et GORIS sur la stabilisation des végétaux.

Pendant la guerre de 1914-1918, chargé par le Service de Santé de l'Armée de vérifier les livraisons de catguts et de fils à ligature, M. GORIS fut conduit à faire une étude très complète de cet important matériel chirurgical.

Il montre tout d'abord que contrairement à l'opinion répandue dans tous les ouvrages classiques, le catgut provient de la couche celluleuse ou sous-muqueuse de l'intestin du mouton, mais non de la tunique musculaire ou musculeuse, et ensuite que toutes les méthodes de stérilisation sont suffisantes à condition d'opérer sur des cordes non infectées dans la profondeur, tandis que dans le cas contraire, elles sont toutes sans valeur.

En réalité, il faut, comme le réclame M. GORIS, créer une industrie du catgut indépendante, persuader les boyaudiers de renoncer à des pratiques qui, si elles sont sans inconvénient pour préparer des cordes musicales ou celles destinées aux raquettes de tennis, sont au contraire des plus dangereuses pour le catgut. Il faut en particulier supprimer les macérations, origine de l'infection irrémédiable de la corde.

Les idées de M. GORIS, grâce à sa persévérance, ont réussi à pénétrer dans les milieux intéressés et aujourd'hui les chirurgiens et plus encore les opérés lui doivent une profonde gratitude.

Telle est à grands traits retracée l'œuvre scientifique de mon glorieux devancier, son enseignement est de la même qualité. Tenue au courant de l'actualité, chaque leçon forme un tout, avec une introduction, un développement et une conclusion. Ce cours fondamental pour le futur pharmacien, je l'ai suivi pendant près de douze années, comme assistant, puis je l'ai exposé partiellement grâce à la généreuse confiance de mon Maître ; aussi, mes chers Elèves, ne serez-vous pas étonnés si je vous déclare que je pense pouvoir en garder encore longtemps le plan logique et l'esprit élevé. M. GORIS a fait profiter de son enseignement plusieurs générations d'étudiants, puis en 1939, un public accru, en le publiant, augmenté de quelques développements, sous la forme de deux riches volumes écrits avec la collaboration dévouée de M. A. LIOT, sous le nom de *Pharmacie galénique*. Cet ouvrage a remporté un tel succès qu'il est depuis longtemps introuvable en librairie.

Il ne m'appartient pas de retracer le rôle remarquable joué par M. GORIS dans la pharmacie hospitalière, mais je m'en voudrais de ne pas rapporter que la rénovation et la restauration de la Pharmacie centrale des Hôpitaux lui sont dues, de ne pas rappeler la part prépondérante qu'il a prise dans la commémoration du Centenaire de l'Internat magnifiée par l'imposant livre d'or qu'il a écrit avec l'aide de ses collègues des hôpitaux. L'Internat tient aussi au cœur de M. GORIS, il se dévouera sans cesse pour sa cause, soit en organisant les conférences préparatoires au concours, soit surtout comme secrétaire général de l'Association Confraternelle des internes. Cette Association lui doit en grande partie son développement. Que de misères cachées ont été et sont encore soulagées par sa discrète intervention.

M. GORIS ne se contente pas d'être un chercheur habile, un professeur émérite, un homme charitable, c'est aussi, si j'ose dire, un pharmacien praticien qui n'ignore rien des difficultés qui accablent celui-ci. Président de plusieurs Commissions importantes, partout il cherche à faire connaître sous son vrai jour les mérites de notre profession encore saine et toujours enviée et dans laquelle tant de personnes mal renseignées ou parfois mal intentionnées cherchent à s'introduire. Il défend avec courage, ténacité, compétence et autorité, le pharmacien écrasé de paperasses, de cotisations, d'impôts et sur lequel pèse l'inexpérience ou la rancune de textes trop hâtivement élaborés.

Tel est le savant, tel est l'homme.

Mon cher Maître, les honneurs, les décorations, ces petites vanités

qui font tant de plaisir à la famille et servent surtout aux amis, ne vous manquent pas. Votre modestie m'interdit de les dénombrer. Laissez-moi redire cependant que vous êtes membre de l'Académie de Médecine et, de plus, officier de la Légion d'honneur.

Votre œuvre dans tous les domaines se poursuit vigoureusement, c'est une joie pour vous comme pour nous et le vœu que nous formulons tous est qu'il en soit encore longtemps ainsi pour le plus grand bien de la pharmacie et pour l'honneur d'un pays qui en a besoin.

MES CHERS ÉLÈVES,

*
* *

L'heure est trop avancée pour autoriser votre nouveau professeur à vous faire de longues déclarations de principes sur sa manière d'envisager la Pharmacie galénique. Celle-ci est une science d'application, elle emprunte de ce fait à presque toutes les autres sciences enseignées dans cette Faculté : physique, chimie sous ses différents aspects, botanique, physiologie, microbiologie... mais elle a néanmoins une personnalité propre car elle se propose, comme but principal, l'obtention rationnelle, le contrôle et la conservation des formes médicamenteuses les mieux adaptées à la Thérapeutique.

Ces formes, préparées, il y a peu de temps encore, par le pharmacien à l'officine, sont aujourd'hui le plus souvent obtenues dans l'industrie. Certains peuvent le regretter, mais c'est une réalité. Il s'est créé une industrie pharmaceutique indépendante, or, trop souvent, cette industrie échappe à bien des degrés au contrôle et à l'initiative du pharmacien. Vers la formation de ces cadres de pharmaciens-ingénieurs, d'ailleurs réclamés par les industriels eux-mêmes, j'orienterai mes leçons dans une mesure raisonnable.

Plus tard, lorsque la paix sera revenue, en accord avec mes collègues et s'il le faut, avec l'aide de pharmaciens industriels éclairés, je m'emploierai à créer un véritable enseignement théorique et pratique de la Pharmacie galénique industrielle, qui sera dénommé : *Pharmacotechnie* et qui éventuellement pourrait être sanctionné par un certificat d'études supérieures.

Et pour conclure, le rôle d'un professeur ne consiste pas seulement à enseigner avec conscience, il doit aussi s'engager de son mieux dans la recherche, et former des élèves. Je m'efforcerai de remplir ces trois devoirs.

Quant à vous, jeunes gens, vous aurez l'honneur de régénérer la pharmacie, son sort est entre vos mains, pour cela ne soyez plus des indécis, des timorés, des routiniers, soyez courageux et audacieux.

Apportez d'abord à vos études toute l'application qu'elles exigent, ne comptez pas, pour obtenir ce diplôme si couru, trop couru, sur

de fallacieuses recommandations toujours faciles à obtenir, dont l'efficacité est nulle et la pratique parfois dangereuse.

Plus tard, apportez à l'exercice de votre profession, à son exercice *personnel* toute la conscience qu'il réclame et je ne veux pas parler seulement ici de la part professionnelle, mais aussi du rôle social du pharmacien, rôle trop souvent méconnu ou oublié. A le remplir, vous trouverez sans aucun doute un avantage personnel, mais surtout vous servirez utilement la cause de votre prochain et celle d'une corporation à laquelle vous devez être reconnaissant et fier d'appartenir.

M.-M. JANOT.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

LIVRES NOUVEAUX

STROHL (André). **Précis de physique médicale**, 2^e édition, revue et corrigée. Un vol. in-8° 773 pages, 375 figures. Collection des *Précis médicaux*. Prix : broché, 407 fr.; cartonné, 430 fr. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1944. — L'ouvrage publié par M. le Professeur STROHL représente son enseignement à la Faculté de Médecine de Paris. Il s'étend à toutes les applications médicales des diverses branches de la Physique.

Les titres principaux de ce livre sont l'énergétique biologique, la physico-chimie, la lumière et l'acoustique, l'électrophysiologie et électrothérapie, la radiologie. Pour la lumière, l'auteur étudie spécialement la vision; en physico-chimie, il examine surtout les solutions et les colloïdes, etc.

Pour chaque sujet, un grand nombre de figures permet de réaliser une excellente précision dans la description des phénomènes et des appareils. La théorie est aussi, dans chaque cas, indiquée très complètement. Toutes les questions physiques d'ordre médical correspondent ainsi, dans l'ouvrage de M. le Professeur STROHL, à un exposé général très développé au point de vue pratique et théorique.

L'utilisation de ce précis dans l'enseignement assure le lecteur qu'il y trouvera un développement rationnel. Ajoutons que la réaction est claire, qu'elle reste simple et sait être complète. Disons enfin que les tout derniers progrès scientifiques y sont exposés.

Dans le cadre précis des applications physiques professionnelles à la médecine, ce livre contient les meilleurs renseignements. Particulièrement destiné aux médecins, il rendra aussi les plus grands services aux nombreuses personnes qui, dans les laboratoires de recherches, dans l'industrie ou en médecine vétérinaire doivent connaître, à leur état actuel, des questions aussi importantes que la radiologie, l'énergétique biologique et l'électrophysiologie.

M. PICON.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

Pages.	Pages.
Mémoires originaux :	
P. MANCRAU, G. NÉTIEN et Jeanne MONIN. Examen au microscope en fluorescence de poudres végétales officinales et autres, et subsidiairement, de quelques drogues. Application à la recherche des falsifications de ces poudres. . .	129
D. VINCENT et M ^{lle} A. MAUGIEN. Dosage biochimique de l'ésérine par mesure de son action anticholinés-	141
térique (Applications en matière médicale et en pharmacie) . . .	144
R. PARIS. Sur une Flacourtiacée de Madagascar : le « voa-fotsy » (<i>Aphloia madagascariensis</i> Clos).	146
V. PLOUVIER. Sur l'acide cyanhydrique dans le <i>Nandina domestica</i> Thunb.	150
Bibliographie analytique :	
Livres nouveaux	153

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Examen au microscope en fluorescence de poudres végétales, officinales et autres, et, subsidiairement, de quelques drogues. Application à la recherche des falsifications de ces poudres.

L'analyse par fluorescence est une méthode relativement récente, qui a rendu déjà de grands services dans les domaines les plus divers ; il nous a semblé utile de l'appliquer à la diagnose des poudres végétales, en particulier de celles inscrites au *Codex*, et au dépistage éventuel de leurs fraudes. Cette note porte uniquement sur la microfluorescence ; nous nous proposons d'examiner, dans une autre publication, l'intérêt que peut présenter l'analyse capillaire en lumière ultra-violette.

Les poudres soumises à l'examen ont été préparées dans les conditions de dessiccation, pulvérisation et tamisage prescrites par le *Codex* de 1937.

Aux 62 poudres officinales, nous en avons ajouté quelques autres, d'intérêt industriel ou alimentaire, et quelques poudres commerciales, non *Codex*, trop finement pulvérisées pour que leur contrôle soit toujours justiciable de la microscopie ordinaire.

Nous avons ainsi passé en revue :

65 poudres de gommes, résines et exsudations, 112 poudres de racines, écorces, graines, fruits, fleurs, enfin 52 poudres de feuilles.

Nous avons d'autre part jugé intéressant d'observer les coupes des drogues afin d'établir la notion de l'élément histologique fluorescent : 450 échantillons ont été ainsi examinés. C'est le résumé de ces observations que nous voulons présenter ici.

HISTORIQUE

C'est LEHMANN (1910-1914) [45-46] qui a le premier appliqué la fluorescence à l'examen microscopique. Si de nombreux travaux ont suivi, très

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

peu ont porté sur les poudres végétales : nous relevons seulement les noms de WASICKY [23] ; HAITINGER [7 à 12] et ses fluorochromes ; MAHEU [18] ; FODOR et KICHLER [5] ; CASTIGLIONI [2] pour rhubarbe-rhapontic ; CASTIGLIONI, KURT LEUPIN [17] pour le safran et ses falsifications ; et surtout FRAUDWEILER [6] (Ombellifères, safran, etc.). Comme travaux d'histologie végétale en microfluorescence, citons ceux de KLEIN et LINSER [14], EICHLER [4] (tissus lignifiés).

Ces auteurs se sont limités à des sujets réduits ; un travail d'ensemble nous a paru utile et nous espérons qu'il pourra faciliter l'expertise des poudres officinales.

APPAREILLAGE ET TECHNIQUE

Les coupes histologiques et les poudres ont été observées à l'aide d'un microscope éclairé par de la lumière ultra-violette filtrée.

La source utilisée est une lampe de quartz à vapeur de mercure, modèle GALLOIS, type S.P.L.W., fonctionnant sur courant continu de 110 volts et 8 ampères-heures. Elle est constituée par un brûleur en quartz à basculement, classique, et comporte normalement vers la base un écran pour l'observation macroscopique. Pour l'examen microscopique nous employons un second écran de 3 mm. 5 d'épaisseur, à l'oxyde de nickel, Ultraviolet n° 1, de la Société GALLOIS, ayant un facteur de transmission de 50 % dans la région 3650 du spectre ultra-violet. Latéralement, nous avons fait ajuster à cette lampe un tube amovible contenant un système de lentilles de quartz, destiné à condenser et rendre constant le faisceau lumineux. Celui-ci est reçu sur le miroir du microscope, miroir en métal spécial réfléchissant les rayons U.V. (maison JARRE, Paris). Toute l'optique du microscope est en quartz (condensateur, fond noir) ; un support spécial permet de placer l'instrument dans toutes les directions afin de pouvoir observer l'échantillon (placé sur lame de quartz) sous diverses incidences.

Après plusieurs essais d'examen direct par transparence (le faisceau traversant la platine sans réflexion), d'examen par incidence (le faisceau tombant au-dessus de la platine), d'examen parallèle « à jour frisant », nous avons adopté l'examen après réflexion du faisceau lumineux sur le miroir du microscope ; c'est par ce moyen que l'éclairement est le mieux localisé et le plus intense parce que plus concentré.

1° *Examen des coupes* : Les racines, tiges, écorces, graines, feuilles ont subi une macération préalable dans l'alcool.

Dans les coupes de racines et tiges, nos observations ont porté spécialement sur le bois et les tissus lignifiés (colombo, gentiane, ratanhia, réglisse), les cellules ou canaux sécréteurs (aunée), les rayons médullaires (rhubarbe) et autres plages de localisation probable des principes actifs, fluorescents ou non ; dans les écorces, sur les fibres et cellules scléreuses, le suber, les parenchymes à tanin (chêne) ou à oxyméthylanthraquinones (bourdaine, cascara). Pour les graines, nous nous sommes attachés à l'étude de l'albumen et des téguments, en insistant sur les zones contenant des alcaloïdes susceptibles d'être fluorescents (assise à conicine de la ciguë). Pour les feuilles, notre attention a principalement porté sur l'épiderme, les poils, les glandes à essence.

Voici quelques exemples de ces observations :

Racine d'aconit : *Aconitum Napellus* L. — La coupe présente : un suber brun ; des parenchymes à parois ocre remplis d'amidon bleuté ; un endoderme jaune ; des flots de liber ocre ; des cellules scléreuses jaune-vert ; une assise génératrice étoilée brune ; du bois bleu-vert plus ou moins jaune.

Racine de guimauve : *Althaea officinalis* L. — La coupe montre : un suber ocreux jaune, des parenchymes ocracés avec amidon bleuté et cellules à mucilage bleu ciel, du bois bleu.

Racine de colombo : *Chasmanthera palmata* H. Bn. — Le suber est brun, mordoré par endroits ; le parenchyme cortical bleu-vert, avec des cellules scléreuses jaune d'or ; le liber et le parenchyme ligneux sont bleu-vert, le cambium brunâtre. Les vaisseaux du bois entourés de fibres ligneuses offrent une très vive fluorescence jaune d'or.

Racine de pyrèthre : *Anacyclus Pyrethrum* D.C. — Le liège est brun verdâtre, doublé de bleu-vert. Le parenchyme cortical est ocre bleuté avec des nodules sécréteurs jaune d'or, séparé du liber par une zone brune. Le liber est bleuté avec des vaisseaux bleu vif, et des canaux jaunes dans les rayons médullaires.

Racine de ratanhia : *Krameria triandra* Ruiz et Pav. — Le suber est brun foncé ; les parenchymes bruns, le liber brun avec des fibres brunes ; le bois rose lie de vin sous faible épaisseur, ocre rosé sous forte épaisseur (acide ratanhiatannique). Le lumen des fibres et le canal des vaisseaux sont bleus.

Rhizome de curcuma : *Curcuma longa* L. — Le liège est brun doublé de jaune ; les parenchymes sont formés de cellules à parois bleues remplies de points citron (amidon, coloré par la dissolution du principe fluorescent), de quelques cellules roux mordoré (essence), de cellules à parois jaunes vides. Les vaisseaux du bois sont ocre mordoré. Si l'on ajoute de l'éther sur la lame, on a une dissolution vert clair qui rend l'ensemble citron et mordoré très fluorescent (la solution éthérée de curcumine, ainsi que ses solutions jaunes, ont une fluorescence verte).

Ecorce de cannelle de Ceylan : *Cinnamomum zeylanicum* Breyn. — La coupe présente un reste d'écorce brune, un anneau scléreux continu vert bleuté, un liber brun (tanin) avec des amas vert-bleu (fibres), jaune-vert (cellules à essence), bleu lavé (cellules à mucilage).

Noix vomique : *Strychnos Nux-vomica* L. — La coupe montre, au-dessous des poils nombreux, bleu grisaille, la zone scléreuse vert ocreux, puis une mince bande jaune-bleu très fluorescente. L'albumen est bleu.

Foliole de séné de Tinnevely : *Cassia angustifolia* Vahl. — Ensemble vert brun foncé bordé de rose.

Épiderme rose vif ; parenchyme brun vert sombre, plus roux dans la partie inférieure de la nervure ; péricycle lignifié vert pâle ; liber brun, bois vert-bleu. Poils recourbés mauves.

L'examen de la coupe transversale a parfois été heureusement complété par celui de la coupe longitudinale ; ces deux observations nous ont permis, par comparaison des teintes que présentaient drogues et poudres correspondantes, d'identifier certains éléments histologiques plus ou moins faciles à distinguer dans les poudres.

2° *Examen des poudres* : Observées à sec, puis dans l'eau distillée, les poudres présentaient souvent des teintes voisines, assez uniformes. Aussi avons-nous pensé à les examiner dans un liquide susceptible de dissoudre (au moins en partie) les principes de la drogue, et d'exalter ainsi son pouvoir fluorescent. L'essai avec l'alcool nous a donné des tons quelque peu modifiés, surtout au point de vue de l'éclat, mais les différences de nuances obtenues restaient insuffisantes. Nous avons dû écarter les oxydants : hypochlorite de sodium, chromate et chlorate de potassium, acide nitrique, qui éteignent la fluorescence. L'ammoniaque change la teinte dominante de la poudre (qui en général vire au vert) et uniformise les couleurs.

Reprenant l'action des solvants, nous nous sommes adressés à l'éther : quelques gouttes versées sur la lame s'évaporent rapidement en formant, à la périphérie de la masse de poudre, une *auréole*, une *frange*, plus ou moins continue, de couleur et de forme variées (1). Nous avons cherché à établir (en nous basant sur cette méthode de stilliréaction, à l'aide de solvants appropriés), divers groupes permettant de *sélectionner* les poudres en vue d'une discrimination : éther + alcool ; acétone ; éther acétique ; benzine ; benzine + alcool ; glycérine, etc... Finalement, nous avons adopté comme véhicule habituel l'éther sulfurique (privé de peroxydes) à cause de son pouvoir dissolvant vis-à-vis des principes fluorescents et des résines, essences, graisses ; il donne des franges plus facilement visibles que l'alcool et s'évapore plus vite. Il y a cependant avantage à examiner dans l'acétone les poudres des végétaux riches en principes tanniques.

a) *Examen dans l'éther sulfurique* : Sur la lame portant quelques particules de la poudre à examiner, on fait tomber avec précaution II à III gouttes d'éther sulfurique, de manière à répartir les éléments et les empêcher de se masser à la périphérie. Après évaporation, il est procédé à l'examen au microscope, au grossissement de 150, des teintes des éléments et de la frange (2).

Voici quelques exemples d'examens de poudres effectués en microfluorescence dans l'éther :

Aconit : *Aconitum Napellus* L. (*racine*) : frange bleu verdâtre. Eléments bleu (parenchymes amylofères), brun (suber), vert clair (bois), citron (endoderme). Ensemble terne.

Colombo : *Chasmanthera palmata* H. Bn. (*racine*) : frange bleu vif. Eléments jaune brillant (parenchymes ligneux), bleu lavé (amidon). Fluorescence très vive.

Gentiane : *Gentiana lutea* L. (*racine*) : frange vert ocreux. Eléments ocré (bois), ocre-vert (parenchymes) ; quelques bleu lavé (collenchyme). Teinte dominante jaune ocre.

Ratanhia : *Krameria triandra* Ruiz et Pav. (*racine*) : frange bleue ou vert terne. Eléments brun foncé (parenchymes) ; nombreux points bleu brillant (amidon).

Réglisse : *Glycyrrhiza glabra* L. (*racine*) : frange ocre terne. Eléments ocre clair (parenchymes) ; vert clair (bois) ; rares bleus (amidon).

Curcuma : *Curcuma longa* L. (*rhizome*) : frange ocre terne. Eléments jaune brillant (parenchymes) ; mordorés (cellules à essence). Beaucoup d'éclat.

Turbith : *Ipomoea Turpethum* R. Br. (*rhizome*) : frange bleu lavé. Eléments bleu vert (parenchymes et bois) ; brun (suber) lavés.

Cannelle de Ceylan : *Cinnamomum zeylanicum* Breyne (*écorce*) : frange verdâtre. Eléments brun (écorce et liber) ; bleu (cellules scléreuses) ; quelques jaunes (cellules à essence) ; fines fibres bleues.

Fève de St-Ignace : *Strychnos Ignatii* Berg : frange bleu lavé. Eléments bleu pâle (albumen corné) bien fluorescent, et ocre clair. Plus vive que la suivante.

Noix vomique : *Strychnos Nux-vomica* L. : frange bleu sombre. Poils et éléments grisaille. Eléments bleu vif (albumen), jaune vif, ocre rosé, vert clair.

1. Voir la planche en couleurs, d'après la thèse de M^{lle} Jeanne MONIN [22].

2. Le condensateur a été préalablement mouillé pour diminuer la diffusion de lumière (cette irradiation est d'ailleurs surtout gênante au fort grossissement (800) pour distinguer les différents tissus).

Safran : *Crocus sativus* L. (*stigmates*) : frange verdâtre. Éléments roux-brun, mordoré.

Sabine : *Juniperus Sabina* L. (*feuille*) : frange violine. Éléments vert clair, ocre clair, brun.

Badiane de Chine : *Illicium verum* Hook f. (*fruit*) : frange rosée. Éléments brun, brun-vert (mésocarpe), vert clair (éléments sclérifiés).

La couleur la plus fréquemment rencontrée est le bleu, plus ou moins vif ; viennent ensuite les ocres et jaunes, les verts ; enfin les nuances mauve, rosé, lie de vin (le rouge et le violet franc sont plutôt rares).

b) *Après calcination*. — L'examen en fluorescence des poudres après calcination (sur lame de quartz au microfour de POLICARD) n'offre pas beaucoup d'intérêt, les poudres calcinées étant peu ou pas fluorescentes, à quelques exceptions près (colombo, turbith).

c) *Après sublimation*. — Reprenant les travaux de I. BLOCH [4] et de DUFOORT [3], nous avons sublimé les poudres au bloc MAQUENNE électrique à 180, puis 250°. Les sublimats examinés, après refroidissement, au microscope à fluorescence, sont le plus souvent obscurs. Font exception : jaborandi, opium, polygala, séné, etc...

d) *Après action des fluorochromes*. — Nous inspirant des travaux d'HATTINGER [12] sur la fluorescence secondaire (qui se manifeste après l'adjonction aux drogues de certains corps fluorescents appelés fluorochromes) nous avons fait agir sur quelques poudres, en particulier celles d'Ombellifères, des solutions aqueuses à diverses concentrations (0,025-0,050- 1 p. 1.000) de sels fluorescents bien déterminés : éosine, tartrazine, fluorescéine, et fournis par les Etablissements KUHLMANN : auramine NO, rhodamine N6J, sel fluorescent N3S ; la poudre est additionnée sur lame de quelques gouttes de ces solutions et l'examen a lieu après dessiccation. Dans l'ensemble les résultats présentent peu d'intérêt comme moyen de diagnose ; cependant la solution d'éosine à 1 p. 1.000 nous a permis de différencier quelques poudres *Codez* à teinte dominante bleue (comme on le verra plus loin dans les tableaux de détermination) et de détecter facilement le mélange noix vomique + fève de Saint-Ignace, les éléments de fève de Saint-Ignace étant rose violine, alors que ceux de noix vomique sont ocre mordoré. Nous pensons, d'abord avec HATTINGER, que ces fluorochromes ont une application pratique plutôt en cytologie qu'en histologie courante.

COMMENTAIRES ET VUES D'ENSEMBLE SUR L'ÉLÉMENT HISTOLOGIQUE FLUORESCENT

Sans songer à donner un compte rendu, même sommaire, de toutes les observations effectuées pour chaque cas particulier (3), nous nous contenterons de tirer quelques constatations générales sur l'histologie en fluorescence des drogues végétales et de leurs poudres.

A. HISTOLOGIE DES COUPES. — a) *Racines et rhizomes* : les subers sont presque toujours bruns ou brun vert, les parenchymes ocreux ou bleutés, le liber ocreux ; le collenchyme bleuté ; les tissus cellulosiques bleus ; le

3. Voir pour plus de détails, J. MONIN : De la détermination des poudres végétales officinales et de leurs falsifications en lumière de Woon. *Thèse Doctorat d'Etat (Pharmacie)*, Lyon, 1942.

bois, les fibres et tous les éléments sclérifiés bleu vert ; les grains d'amidon, bleuté-mauve ; les gommes et mucilages bleu lavé. Par contre, les cristaux d'oxalate de calcium ne sont pas repérables, pas plus que l'inuline. Les canaux sécréteurs sont souvent ocre (aunée, pyrèthre). Les endodermes présentent parfois une hyperfluorescence (aconit, petit-houx). Les cambiums offrent en général une teinte plus foncée que les parenchymes adjacents : ocre plus ou moins foncé, brun (assise génératrice étoilée de l'aconit).

Les teintes de fluorescence propres des divers tissus peuvent d'ailleurs être plus ou moins modifiées, parfois complètement supplantées, par celles des principes fluorescents qu'ils renferment (pigments, alcaloïdes, résines, essences, tanins, etc...). C'est ainsi que dans le colombo, les vaisseaux du bois et les fibres qui les entourent sont jaune d'or très fluorescent (colombine), teinte qui se retrouve dans le *Berberis* et l'*Hydrastis*, drogues contenant des alcaloïdes très voisins. Ces vaisseaux sont jaune-vert dans la gentiane, jaune-vert plus brillant dans l'aunée, jaune ocre dans la réglisse, ocre mordoré dans le curcuma, rose lie de vin dans le ratanhia. Les parenchymes renfermant beaucoup d'amidon apparaissent bleus (aconit) ; quelques-uns sont colorés par un principe particulièrement fluorescent : ceux du curcuma par exemple sont jaunes ; la curcumine teinte également les grains d'amidon, qui se présentent sous l'aspect de points citron.

b) *Ecorces* : Dans les écorces, les parenchymes prennent d'ordinaire une fluorescence brun plus ou moins foncé. Les fibres et cellules scléreuses sont bleu vert (cannelles, quinquinas, chêne), les cellules à oxyméthylanthraquinones roux mordoré. Les écorces à tanins se rangent dans l'un ou l'autre des groupes suivants, comme nous l'avons constaté après divers auteurs :

Groupe des tanins catéchiques, donnant une fluorescence *jaune*. Ex. : cachou, berberis, colombo.

Groupe des tanins pyrogalliques, donnant une fluorescence *violette*. Ex. : écorces de pin, panama, bois de gaïac, quassia.

La troisième teinte qu'on observe parfois et qui est *blanche*, est due au mélange des deux groupes.

c) *Graines* : Leur fluorescence varie avec l'état de maturité, les jeunes étant le plus souvent bleu violacé et les vieilles ocreuses ou même brun sombre. En microscopie, les téguments sont en général bruns et l'albumen bleu plus ou moins ocreux (bleu brillant s'il s'agit d'un albumen corné : fève de Saint-Ignace). Il est à noter que la noix vomique présente une zone hyperfluorescente sous la zone scléreuse.

d) *Feuilles* : Les coupes montrent des épidermes très brillants : bleu (coca, laurier-cerise, jaborandis), jaune vif (digitale) ou rosés (séné, *Ficus elastica*). Les poils, très apparents, ont leurs parois bleutées et leurs cloisons brillantes (bourrache, conyze, digitale, jusquiame). Les parenchymes sont vert ocreux, rarement bleutés, le liber (normal et interne) plus ocre, les bois et arcs scléreux bleu-vert. Les poches sécrétrices apparaissent en général nettement : jaune-vert pour les *Pilocarpus*, le boldo. Dans l'ensemble, les feuilles sont peu fluorescentes, si l'on excepte leurs cuticules toujours brillantes.

B. HISTOLOGIE DES POUDRES. — Il est curieux de constater que les teintes et éléments observés dans les coupes ne se retrouvent pas toujours dans les poudres correspondantes. On y repère bien l'amidon, les fibres, les

poils, parfois des fragments de liège et de téguments, et pas d'oxalate ; de même que dans les coupes, les grains d'amidon sont parfois colorés par un principe fluorescent dont la teinte se superpose à la leur (ainsi dans le colombo, certains grains sont vert jaune au lieu de bleutés, dans le ratanhia ils deviennent tous bleu violine vif).

Mais il convient de remarquer que certaines teintes, quoique très vives, vues dans l'examen des coupes, n'existent plus dans les poudres (par exemple celles des épidermes foliaires) et *vice versa*, et que la similitude des couleurs observées dans les deux cas n'est pas toujours parfaite. On peut dire qu'en général, il est délicat de reconnaître dans les poudres la structure histologique de tous les éléments, l'examen au fort grossissement étant rendu difficile par l'irradiation que produit la lumière réfléchie : les contours des débris et éléments deviennent flous et les teintes ne sont plus franches. C'est là l'écueil de l'analyse en microfluorescence des poudres, basée sur la couleur plus que sur la structure histologique. Cet examen nous a cependant permis d'établir, en nous basant sur les teintes des franges et des éléments (après stilliréaction à l'aide de solvants choisis) une méthode de diagnose des poudres, présentant des avantages très appréciables sur les procédés ordinaires de reconnaissance : rapidité, faible quantité de drogue mise en jeu, sensibilité, technique élégante.

Nous avons pu ainsi classer les poudres officielles en 5 tableaux, ayant pour base la teinte dominante (Td ou TD) dans l'éther des éléments (E) vus au microscope en fluorescence. Dans chaque tableau, une première sélection s'opère d'après la couleur de la frange (Fr) dans l'éther ; si d'autres discriminations sont nécessaires, on a recours à l'acétone (tableau III), à un fluorochrome, la solution d'éosine à 1 p. 1.000 (tableaux IV et V) enfin en dernier lieu à l'action de réactifs plus spécifiques. La fluorescence macroscopique peut parfois donner des indications : c'est ce que nous avons indiqué par EM (en masse).

La teinte dominante, de départ, est celle qui est nettement la plus apparente ; en général, elle se définit facilement :

Jaune citron.	Elle conduit au tableau I.
Cuivre mordoré.	Elle conduit au tableau II.
Brun	Elle conduit au tableau III.
Bleu	Elle conduit au tableau IV.
Vert	Elle conduit au tableau V.

Quand deux couleurs sont représentées à peu près également dans une poudre, celle-ci se retrouve dans deux tableaux (piments).

TABLEAU I. — (Teinte dominante jaune-citron).

Frange vert clair.	{	Eléments jaune, bleu lavé, brun	<i>Poivre blanc.</i>
		Eléments <i>jaune</i> , bleuté	<i>Agaric.</i>
		E. mordoré, jaune-vert clair, brun, bleu pâle	(<i>Piment des jardins</i>).
		E. citron, jaune pâle bleu lavé, vert pâle, ocre. Fr. vert pl. foncé.	(<i>Gingembre</i>).
Frange bleu vif.	{	E. jaune. Odeur caractéristique	<i>Asa foetida.</i>
		E. jaune brillant, bleu lavé	<i>Colombo.</i>
Frange ocre terne.	{	Teinte dominante : jaune vif, mordoré .	<i>Curcuma.</i>
		E. jaune ocre : quelques-uns bleu. . .	(<i>Piment de Cayenne</i>).
		T. D. ocre vert lavé, jaune. Fibreux . .	<i>Quassia.</i>
		T. D. ocres, bleu très lavé. Frange plutôt verte	<i>Gentiane.</i>
		T. D. ocre clair (pas jaune), vert clair, rares bleu	<i>Réglisse.</i>

TABLEAU II. — (Teinte dominante cuivre).

Frange ocre.	{	E. roux mordoré, quelques vert clair	<i>Cascara.</i>
		E. roux cuivre, brun roux, quelques bleu vert pâle	{ <i>Bourdaine.</i>
		E. roux. Frange rousse	<i>Aloès.</i>
Frange vert clair	{	T. D. mordoré. Odeur caractéristique. Frange parfois bleutée.	<i>Ergot de seigle.</i>
		E. mordoré, or, bleu lavé	<i>Myrrhe.</i>
		E. jaune vert clair, bleu clair, citron, brun mordoré.	<i>Ciguë (Grande).</i>
Frange bleuâtre.	{	T. D. or roux	<i>Cachou.</i>
		E. roux brun, mordoré	<i>Safran.</i>
		E. ocre roux très foncé. bleuté verdâtre terne	<i>Opium.</i>
Frange roux violette.	{	E. mordoré, bleu lavé, brun vert	(<i>Boldo.</i>)

Les teintes des éléments sont notées par ordre décroissant, les premières étant les dominantes.

Les poudres dont le nom est mentionné entre parenthèses ne sont pas inscrites aux éditions de 1908 ni de 1937 du *Codez* ; il nous a paru néanmoins utile de les envisager pour l'intérêt thérapeutique ou alimentaire qu'elles présentent.

On voit que ces tableaux de différenciation rendent la reconnaissance d'une poudre pure extrêmement facile et rapide.

Ce procédé est en particulier très avantageux pour la diagnose des poudres commerciales.

La microfluorescence s'applique aussi avec succès au dépistage des fraudes (épuisements et falsifications). C'est ainsi que la poudre de colombo épuisée ne présente plus que de rares éléments jaune d'or ; dans celle de noix vomique épuisée, les éléments bleu vif, jaune vif ont disparu ; ceux du safran roux mordoré deviennent ocre-vert après épuisement, tandis que la frange verdâtre vire au bleu.

Cette méthode est également très sensible pour la recherche des additions frauduleuses ; dans beaucoup de cas, elle permet de déceler les plus minimes adultérations des poudres, comme le faisait déjà remarquer FREUDWEILER. Par exemple le curcuma, même à l'état de *traces*, est reconnu immédiatement, grâce à ses éléments jaune roux brillant caractéristiques, dans toutes les poudres qu'il falsifie couramment : cannelle, clou de girofle, moutarde, poivres, piments, rhubarbe, safran. Les véra-tres (bleu-violette) se décèlent facilement dans la gentiane, à teinte dominante ocre jaune. (Cf. planche en couleurs). De même la bryone, à teinte dominante bleue, est tout de suite repérable dans le colombo ; les *Exostemma* et *Stenostoma* dans les quinquinas rouge et jaune. L'*Aconitum ferox*, *Actaea spicata*, pivoine, raifort, dans l'aconit. Sont identifiés aisément aussi les mélanges d'année, de gentiane et racine de belladone, ceux de jalap officinal, jalap fusiforme, aconit, *Ipomoea pandurata* ; ceux de clou de girofle et piment de la Jamaïque, *Pimenta officinalis* var. *Tabasco*, poivre couronné ; ceux de poivre noir et piments, maniguette, moutarde noire, laurier ; de polygala avec petit-houx, asclépiade, ipéca blanc ; ceux enfin de rhubarbe et ses falsifications classiques.

MÉLANGES DE POUDRES DE FEUILLES. — Ces mélanges sont plus délicats à discerner, cependant on peut identifier :

Belladone + Ailanthé ; Datura + Morelle et Lampourde ; Digitale +

TABLEAU III. — (Teinte dominante brun).

Frangée rosée.	E. brun, brun vert, vert clair. Odeur caractéristique.	<i>Badiane.</i>				
Frangée rouge.	<table border="0"> <tr> <td rowspan="2">}</td> <td>E. brun, bleu. Frangée ocre roux.</td> <td><i>Séné follicules.</i></td> </tr> <tr> <td>E. brun, verts clair et foncé, quelques bleu. Frangée rouge violine.</td> <td><i>(Poivre Jamaïque).</i></td> </tr> </table>	}	E. brun, bleu. Frangée ocre roux.	<i>Séné follicules.</i>	E. brun, verts clair et foncé, quelques bleu. Frangée rouge violine.	<i>(Poivre Jamaïque).</i>
}	E. brun, bleu. Frangée ocre roux.		<i>Séné follicules.</i>			
	E. brun, verts clair et foncé, quelques bleu. Frangée rouge violine.	<i>(Poivre Jamaïque).</i>				
Frangée mauve.	E. brun, brun vert, rares bleu. Odeur caractéristique	<i>(Clou de Girofle).</i>				
Frangée vert pâle.	E. bleu, ocre, lavés; brun, sur fond (solution dans l'éther) bleuté.	<i>Poivre noir.</i>				
Frangée verdâtre ou ocre.	} Poudre avec acétone. {	Fr. verdâtre { Fibres vert clair. E. brun, vert clair <i>Cannelle de Ceylan.</i>				
		{ E. brun, verdâtre, petits points bleu vif. <i>Ratanhia.</i>				
		Fr. ocre terne. { E. brun, bleu, verts, jaune clair. <i>Rhubarbe.</i>				
		{ E. brun-vert ± foncé, quelques points bleu lavé et jaune. <i>Rose rouge.</i>				
		Frangée vert ocreux. { T. D. mordoré. <i>Kouso.</i>				
		{ E. brun, ciel, vert. <i>Fougère mâle.</i>				
Frangée bleu vif.	E. brun, mordoré, citron, vert clair, bleu	<i>Jalap.</i>				
Frangée bleutée.	} 2 T. D. {	E. brun, bleu clair; frangée bleu clair <i>(Kola).</i>				
		E. brun, vert clair. En masse beige clair <i>Cynoglosse.</i>				
		E. brun verdâtre sombre, bleu. En masse terreux. <i>Chêne.</i>				
	} 3 T. D. : brun, jaune, bleu. Poudre avec acétone. {	Frangée bleu violet. E. brun-vert. Sombre dans l'ensemble <i>Staphysaigre.</i>				
		Frangée vert clair net; quelques points jaune vif <i>Cubèbe.</i>				
		Fr. verdâtre. { Nombreux petits points bleu pâle. <i>Valériane.</i>				
		{ Poils fins. E. bleu, grisâtre, jaune vif, mord. rose, vert. <i>Noix vomique.</i>				
		Fr. invisible. { E. brun, bleu, jaune, ocre, vert clair. <i>Scille.</i>				
		{ Fibres vert clair. E. vert, brun, bleu <i>Quinquina rouge.</i>				
Frangée peu visible.	} E. brun très foncé, quelques points jaune vif <i>Gomme gutte.</i>					
		E. brun vert, bleuâtre grisaille, points bleu. Frangée blanche en lumière ordinaire <i>Muscade.</i>				

TABLEAU IV. — (Teinte dominante bleu).

Frangé vert pâle. E. bleu violet vif, brun, verdâtre clair. En masse, mauve bleu				<i>Polygala.</i>				
Frangé ocre terne. E. brun, bleu, vert clair, jaune En masse, brun clair				<i>Rhubarbe.</i>				
Frangé ocre terreux; sous-frangé mordorée. E. bleu violine vif, brun foncé. E. M. mauve violet				(<i>Rhapontic</i>).				
Frangé bleu vif.	{	Se dissout en partie. E. bleu-verdâtre-grisaille. En masse, blanc un peu verdâtre		<i>Scammonée.</i>				
		Ne se dissout pas. E. bleu, verts. E. M. jaune		<i>G. ammoniacque.</i>				
Frangé bleu lavé ou teinte mal définie.	Poudre avec éosine à 1 %.	T. D. feu.	Se dissout totalement. Frangé verdâtre. E. M. jaune vert		<i>Colophane.</i>			
			E. bleu sombre, en général; quelques bleus plus clairs. Pas de frangé. E. M. blanc bleuté		<i>Gomme arabique.</i>			
			E. bleu lavé en général, bleu plus vif, quelques ocre clair. Frangé bleuté, E. M. blanc bleuté		<i>Gomme adragante.</i>			
			E. bleu clair très vif, vert clair.		<i>Moutarde blanche.</i>			
			E. bleu, gros E. vert clair ocre.	{	Avec gros E. bruns. E. M. blanc, jaune vert, <i>bleu sombre</i>		<i>Moutarde noire.</i>	
					Avec jaune, gros ocre. E. M. blanc, jaune vert.		<i>Lin.</i>	
					T. D. violette. Frangé violine. E. M. blanc		<i>Fève de St-Ignace.</i>	
					{	Fr. vert ocre clair. E. feu, or, violet. E. M. blanc mauve.		<i>Ipéca.</i>
						Fr. ocre. E. feu verdâtre terne. E. M. beige		<i>Coloquinte.</i>
					Fr. roux sombre.	{ E. feu, brun, verdâtre. E. M. beige		<i>Turbith.</i>
		{ E. feu, lilas, points verdâtres. E. M. violine terne		<i>Aconit.</i>				
		{ E. roux or, violet. E. M. jaune vert clair.		<i>Euphorbe.</i>				
		{ E. feu lilas. E. M. beige blanc		<i>Pyréthre.</i>				
		{ E. feu, points verdâtres. E. M. ivoire rosé		(<i>Iris</i>).				
		Pas de frangé.	{ E. feu, quelques bleu et points verdâtres roux violine		+ éosine. { Fr. verdâtre . <i>Aunée.</i>			
			{ E. M. rose mauve pâle			+ alcool.		
			{ E. feu, lilas. Points verdâtres			+ ClH. { Fr. rose feu, lilas mêlés. <i>Guimauve.</i>		
		{ E. M. ivoire						

TABLEAU V. — (Teinte dominante vert).

Frange bleu mauve.	{	E. vert ocreux, brun vert. Odeur caractéristique	(Clou de girofle).		
	{	E. tous vert clair.	Santal.		
Frange vert ou bleuté.		Se dissout. Fond vert clair	Benjoin.		
Frange vert ocreux.		E. vert clair, ocre, jaune, bleu lavé.	Semen- <i>contra</i> .		
Frange rosée, mauve ou violette.	{	Fr. rouge. E. verts, bleu	Séné (<i>gousses</i>).		
		Fr. rouge vif. E. vert brun, bleu	(Piment Jamaïque).		
		Fr. violette. E. vert moyen, parfois bordés de bleu.	Sabine.		
	{	Fr. mauve-vert lavé. E. vert foncé, vert clair	Staphysaire.		
Frange roux foncé plus ou moins visible Poudre + éosine à 1 ‰.	{	Nombreux poils caractéristiques	Digitale.		
		T. D. jaune mordoré.	Séné (<i>folioles</i>).		
		E. feu, très petits points violet vif	Rue.		
		E. feu lilas.	Jaborandi.		
		T. D. feu Poudre + NH ⁴ OH.	{	Fr. ocre vert + bleu net ± fendillé.	Belladone.
				Fr. ocre vert. {	T. D. vert clair vif.
		Dans l'éther {	T. D. brun vert, bleu		Datura.
			Ocre vert, bleu, quelques roux clair, ensemble plus mordoré		Jusquiamé.

Bourrache, Consoude, Matico ; Coca + Jaborandi ; Sabine avec *Juniperus phoenicea* et *J. Oxycedrus*.

Par contre il est impossible de distinguer :

Agaric + Amadou ; Cascara + Bourdaine, les différentes Badianes et les Cannelles entre elles ; les Sénéés et falsifications ; les feuilles des Solanacées atropiques ; et en général les diverses variétés d'un même genre.

Désireux de pousser plus avant cette étude de la détection des fraudes, nous avons fait l'essai d'autres procédés d'investigation en lumière de Wood. Au premier rang de ces méthodes se classe l'analyse capillaire, dont les principes et la technique ont été donnés déjà dans deux notes, l'une sur les poudres [19], l'autre sur les teintures [20], parues dans ce *Bulletin*. D'ores et déjà, nous pouvons affirmer que ce procédé constitue un excellent moyen de diagnose des poudres pures et de leurs falsifications prises séparément et qu'il mérite d'être retenu pour la précision et la confirmation qu'il apporte aux données de la microfluorescence. L'interprétation des images capillaires avec un photocomparateur (type RIPERT-BERNHEIM) permet d'ailleurs l'établissement de courbes d'intensité de fluorescence à maxima et minima bien déterminés, ce qui présente un réel intérêt notamment pour l'appréciation de la teneur d'une drogue en principes actifs (Voir J. MONIN [22]).

Nous avons d'autre part cherché à définir, par photocomparaison avec ce même appareil, l'intensité de fluorescence des poudres en masse, en nous inspirant des travaux de JUILLET, BASSOULS et COURP [13] sur les moutardes ; ce procédé est moins sensible que les précédents, en particulier pour évaluer le taux de la falsification.

En conclusion, la microfluorescence reste à la base de toute détermination de poudres en lumière de Wood. Des diverses méthodes de diagnose en fluorescence, c'est la plus rapide et la plus sensible. Elle est susceptible de rendre de grands services pour la discrimination de mélanges complexes où la microscopie ordinaire est nettement déficiente. Dans certains cas particuliers, elle peut très heureusement remplacer les procédés habituels de diagnose ; dans tous les cas, elle précise et contrôle leurs données. Elle ne saurait évidemment se substituer entièrement à l'examen histologique, ni prétendre supplanter l'analyse chimique, mais elle les complète avantageusement, et nous pensons qu'il y aurait un réel intérêt à en généraliser l'emploi.

P. MANCEAU,
Professeur.

G. NÉTIEN,
Chef des travaux.

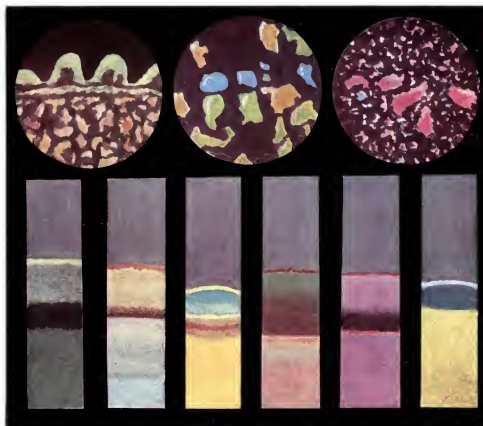
Jeanne MONIN,
Docteur en pharmacie (Etat).

(Laboratoire de Botanique et Matière médicale.
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BLOCH (I.). « La microsublimation dans ses rapports avec la détermination des drogues d'origine végétale ». *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Nancy, 1928.
- [2] CASTIGLIONI (A.). Contribution à l'analyse du safran et de la rhubarbe par la lumière de Wood. *Ann. des Fals. et des Fraudes*, 1933, 26, p. 41-43.
- [3] DUFOORT. Recherche sur la microsublimation. Application aux drogues pulvérisées. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Lille, 1928.
- [4] EICHLER (O.). Étude microscopique de la fluorescence des tissus lignifiés. *Zellulose Chemie*, 1935, 45, p. 114 et 46, p. 1.
- [5] FODOR (G.) et KICHLER (A.). L'analyse par luminescence des drogues et des préparations galéniques. *Pharm. Monatshefte*, 1930, 44, p. 29-31.

MICROSCOPIE ET CHROMATOGRAPHIE EN LUMIERE DE WOOD



En haut : MICROSCOPIE EN FLUORESCENCE

Les poudres représentées ici ont été examinées au grossissement de 150. Ce sont, de gauche à droite :

1° **Type de frange dans l'éther** : celle, verte, de la poudre d'Ammi. C'est un des multiples aspects que peuvent prendre ces franges, suivant la constitution chimique des principes solubles dans l'éther, et leur degré de solubilité. Pour une même poudre, la forme de la frange peut varier jusqu'à ce que le solvant soit complètement évaporé; la couleur reste en général la même (exceptions: Ciguë, Phellandrie, etc...).

2° **Exemple de poudre falsifiée**: Gentiane additionnée de Vétrate. Dans l'éther, les éléments de la Gentiane sont jaune-vert, ocres; ceux de Vétrate, bleus.

3° Aspect de la poudre de Fève de St Ignace après l'action d'un fluorochrome, l'Eosine à 1 p. 1.000. Teinte dominante : rose violine.

En bas : IMAGES CAPILLAIRES EN FLUORESCENCE

Les bandelettes, après 2 heures d'imbibition avec la macération alcoolique des poudres sont représentées réduites de moitié en longueur et en largeur. Ce sont, de gauche à droite :

Gomme gutte, Opium, Curcuma, Rhubarbe, Rhapontic, Colombo.

N. B. — Cette reproduction de quelques teintes observées en lumière de Wood ne saurait être qu'approchée; elle est en particulier impuissante à rendre tout l'éclat, toute la luminosité que présentent en réalité la plupart de ces couleurs.

Nous espérons néanmoins qu'elle illustrera utilement les méthodes de diagnose par fluorescence en contribuant à donner une idée suffisamment nette de leurs possibilités.

- [6] FREUDWELLER (R.). Les falsifications des drogues et leur recherche microscopique en lumière ultra-violette filtrée. Zürich. Imprimerie de l'ancienne Université, 1933.
- [7] HAITINGER (M.) et LINSBAUER (L.). Die Grundlagen der Fluoreszenzmikroskopie und ihre Anwendung in der Botanik. *Beih. z. botan. Zentralbl.*, 1933, 50, I. Abt., p. 432.
- [8] HAITINGER (M.). Die Grundlagen der Fluoreszenzmikroskopie. II. Wirkung der Fluorochrome auf pflanzliche Zellen. *Beih. z. bot. Zentralbl.*, 1935, 53, p. 378.
- [9] HAITINGER (M.) et LINSBAUER (L.). Die Grundlagen der Fluoreszenzmikroskopie. III. Darstellung organisierter Zelleinschlüsse. *Beih. z. bot., Zentralbl.*, 1935, 53, Abt., A, p. 387.
- [10] HAITINGER (M.). Ein lichtstarkes Fluoreszenzmikroskop. *Mikrochemie*, 1931, (NOUV. S.), 3, p. 220-222 et p. 435-440.
- [11] HAITINGER (M.). Die Methoden der Fluoreszenzmikroskopie, in : *Aberhalden Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. II. Teil 2*, 1934, p. 3307.
- [12] HAITINGER (M.). Fluoreszenzmikroskopie. Ihre Anwendung in der Histologie und Chemie. Leipzig. Akad. Verlag, 1938.
- [13] JUILLET (A.), BASSOULS (A.) et COURP (J.). Recherches sur la fluorescence des farines et des huiles de moutarde noire examinées en lumière de Wood. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1931, 38, p. 473-482.
- [14] KLEIN et LINSER. Recherches analytiques sur la fluorescence des tissus végétaux. *Oesterr. Botan.*, 1930, 7, 79, 40.
- [15] LEHMANN (H.). Un filtre pour les rayons ultra-violet et son emploi. *Physikal. Ztschr.*, 1910, 11, 1039.
- [16] LEHMANN (H.). Le microscope de luminescence, ses principes et son emploi. *Zeitschr. f. wiss. Mikrosk.*, 1914, 30, p. 417.
- [17] LEUPIN (K.). Fluorescence microscopique du safran et de quelques-unes de ses falsifications. *Pharm. Acta Helv.*, 1933, 8, p. 166-170.
- [18] MAHEU (J.). Méthode de différenciation et de détermination de valeur des rhubarbes, basée sur la fluorescence. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1928, 35, p. 278-288.
- [19] MANCEAU (P.) et NÉTIEN (G.). Sur l'examen en lumière de Wood des poudres végétales pharmaceutiques. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, 45, p. 145-156.
- [20] MANCEAU (P.), NÉTIEN (G.) et FAURE (J.). La caractérisation des teintures officinales par l'analyse capillaire en lumière de Wood. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1939, 46, p. 312-321.
- [21] MANCEAU (P.), NÉTIEN (G.) et MONIN (J.). La détermination des poudres d'Ombellifères par la microfluorescence. *Lyon pharmaceutique*, n° 157 Mai-juin 1941, p. 102.
- [22] MONIN (J.). De la détermination des poudres végétales officinales et de leurs falsifications en lumière de Wood. *Thèse Doct. d'Etat (Pharmacie)*, Lyon, 1942.
- [23] WASICKY (R.). Das Fluoreszenzmikroskop in der Pharmakognosie. *Pharm. Post.*, 1913, 46, p. 877.

◆

Dosage biochimique de l'ésérine par mesure de son action anticholinestérasique (Applications en matière médicale et en pharmacie).

PREMIER MÉMOIRE : PRINCIPE ET TECHNIQUE DE LA MÉTHODE

Nous apportons dans ce mémoire une méthode simple et précise de dosage de l'ésérine, applicable en matière médicale et en pharmacie pour l'essai et le contrôle des préparations ésérinées.

Cette méthode est basée sur l'appréciation de l'effet inhibiteur de l'ésérine vis-à-vis de la cholinestérase du sérum. Depuis FÜHNER (1)

1. FÜHNER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1918, 82, p. 81.

(1918), on connaît la propriété sensibilisante de cet alcaloïde sur la réaction du muscle à l'acétylcholine, propriété utilisée depuis lors très largement pour le dosage biologique de l'acétylcholine (FÜHNER, MINZ, DALE, FELDBERG, etc...), par le muscle éseriné de grenouille ou de sangsue.

Le fait de cette sensibilisation, diversement interprété, résulte, au moins en grande partie, de l'inhibition de la cholinestérase du muscle, ferment qui inactive l'acétylcholine en l'hydrolysant (la choline qui prend naissance étant environ 10.000 fois moins active que l'acétylcholine). Rappelons seulement que la cholinestérase existe dans le sang et a fait l'objet de nombreux travaux : ABDERHALDEN et PAFFRATH, AMMON, STEDMAN, KAHANE et J. LÉVY, MARNAY et NACHMANSOHN, D. VINCENT (2) et JULLIEN, entre autres.

L'effet inhibiteur de l'éserine est très intense puisque, à la concentration de 1/1.000.000 cet alcaloïde inactive presque entièrement l'hydrolyse de l'acétylcholine par le sérum.

Cette action sensibilisante de l'éserine vis-à-vis du muscle en présence de solution d'acétylcholine a été préconisée pour la recherche et la détection pharmacodynamique de cet alcaloïde en toxicologie (FÜHNER), mais jamais, à notre connaissance, elle n'a fait l'objet d'adaptation précise à son dosage biochimique. Notons toutefois que, récemment, DASTUGUE (3) a indiqué la possibilité du dosage de certains alcaloïdes par une méthode biologique utilisant cet effet sensibilisateur.

En principe, tous les modes de dosage de la cholinestérase pourraient servir de base à une telle application. Il suffirait, par exemple, de mesurer l'action inhibitrice obtenue au moyen d'une méthode pharmacodynamique, à l'aide d'une préparation de muscle isolé de grenouille ou de sangsue, avec laquelle on mesurerait l'effet activateur, vis-à-vis d'une solution de concentration connue en acétylcholine, d'une solution de concentration inconnue en éserine en comparant avec des solutions étalons.

Mais une telle méthode serait d'application délicate, difficile, et risquerait de manquer de précision. Il nous a paru plus facile de nous adresser à des méthodes chimiques ; la plus simple est la méthode alcalimétrique de STEDMAN et WHITE (4) qui a l'avantage de ne nécessiter qu'un appareillage assez sommaire et de pouvoir être facilement montée dans tout laboratoire. Cette méthode consiste à doser, à l'aide de soude titrée, l'acidité (acide acétique) qui prend naissance lors de l'hydrolyse d'une solution d'acétylcholine en présence de sérum à la température de 40°. Le dosage se fait de cinq en cinq minutes, en présence, comme indicateur, du rouge de crésol qui vire au rose pâle à pH = 8, et qui devient jaune au-dessous. On est alors dans une zone optimum de pH pour éviter que l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine devienne trop intense et se confonde avec l'action fermentaire (5).

C'est la méthode alcalimétrique que nous avons adaptée au dosage de l'éserine, selon le protocole indiqué ci-dessous.

2. On trouvera tous renseignements complémentaires sur cette question dans l'ouvrage de l'un de nous (D. VINCENT) : L'acétylcholine et son rôle dans l'organisme animal. Thèse Doct. Sciences, Lyon, 1938. Vigot frères, éditeurs, à Paris).

3. DASTUGUE (G.). Sur un mode nouveau de dosage biologique de quelques alcaloïdes. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, 48, p. 301.

4. STEDMAN (E.) et WHITE (A.). *Biochem. Journ.*, 1933, 27, p. 1055.

5. On pourrait adapter de même la méthode manométrique de MARNAY et NACHMANSOHN mesurant, en liquide bicarbonaté, le CO₂ dégagé, dans l'appareil manométrique de WARBURG (*Journ. of Physiology*, 1938, 92, p. 37). Mais cela nécessite une installation spéciale que tout laboratoire ne possède pas.

PRINCIPE DU DOSAGE.

Des quantités connues d'ésérine, de 1 à 50 γ , formant une gamme échelonnée convenable, sont mises en contact avec une même quantité d'acétylcholine. On ajuste à $\text{pH} = 8$, en présence de rouge de crésol comme indicateur et on porte au thermostat à 40°. On ajoute ensuite une même quantité de sérum (cholinestérase) et on titre par affusions, de cinq en cinq minutes (*), pendant vingt minutes, de solution de soude 0,01 N jusqu'à ramener le liquide au rose ($\text{pH} = 8$), en comparant avec un tampon au borate. Le volume de soude nécessaire sera d'autant plus faible que l'action cholinestérasique aura été plus ralentie, et donc que la teneur en ésérine sera plus grande. L'effet inhibiteur sera mesuré par la différence entre la quantité de soude 0,01 N nécessaire pour l'essai, et celle utilisée dans les mêmes conditions pour un témoin sans ésérine. Un graphique permettra d'établir la relation entre ces quantités de soude nécessaire et la concentration en ésérine. Il sera facile, en opérant simultanément dans les mêmes conditions avec une solution de teneur inconnue en ésérine, de la doser avec précision.

TECHNIQUE DU DOSAGE.

I. APPAREILS ET RÉACTIFS NÉCESSAIRES. — *Matériel* : Un thermostat réglable à 40° sur lequel on pourra installer un dispositif permettant de maintenir des ballons plongeant complètement dans l'eau.

Une série de 8 burettes, de préférence graduées au 1/20^e de cm^3 , 8 éprouvettes graduées de 50 cm^3 , 8 ballons de 150 cm^3 .

Pipettes de 1, 2, 5, 10 cm^3 .

Réactifs : Eau distillée longuement bouillie, conservée en flacons bien bouchés ;

Soude 0,01 N, privée de carbonate, conservée dans un flacon bien bouché et renouvelée fréquemment, faite à partir de soude N exacte, par dilution avec eau distillée longuement bouillie ;

Tampon à $\text{pH} = 8$ au borate de CLARK, préparé avec 5 $\text{cm}^3,5$ de solution de borate (12 gr. 404 d'acide borique dans 100 cm^3 NaOH N privée de carbonate, puis dilution à 1 litre) et 4 $\text{cm}^3,5$ ClH 0,1 N. ;

Solution de rouge de crésol à 0,02 % ;

Solution de chlorure d'acétylcholine à 2 p. 1.000 (*) ;

Solution-étalon d'ésérine : préparée avec sulfate d'ésérine pur. On fait une solution à 0,1 p. 1.000 conservée en flacon jaune bien bouché.

Sérum (*) : 10 cm^3 , dépourvu d'hémolyse.

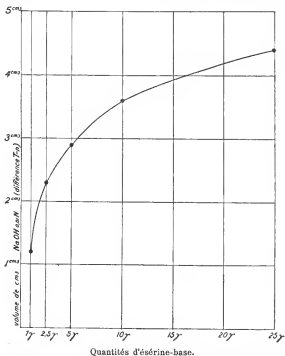
II. TECHNIQUE. — Dans des éprouvettes de 50 cm^3 , on mesure 10 cm^3 de solution d'acétylcholine à 2 p. 1.000, on ajoute 20 cm^3 environ d'eau distillée longuement bouillie, X gouttes de solution de rouge de crésol, puis la solution d'un sel d'ésérine (salicylate ou sulfate) convenablement diluée et en quantité déterminée pour avoir des concentrations successives en ésérine-base, de 25 γ , 10 γ , 5 γ , 2,5 γ et 1 γ . Un témoin n'en reçoit pas. Un ou deux essais à déterminer sont faits simultanément. Le mélange, dans chaque éprouvette, est amené à $\text{pH} = 8$, c'est-à-dire au rose pâle,

6. La titration est faite de cinq en cinq minutes pour que le pH ne s'abaisse pas trop, car de ce fait l'hydrolyse s'arrêterait d'elle-même. Elle est complètement inhibée à $\text{pH} = 4$.

7. On peut utiliser les ampoules d'« Acécoline » commerciales.

8. On peut se servir du sérum de cheval. Par contre des essais avec le sérum de bœuf (beaucoup moins actif) nous ont donné de mauvais résultats.

en comparant avec le tampon au borate, par addition de Na OH 0,01 N, puis on complète à 49 cm³ avec de l'eau distillée bouillie. On verse alors le contenu de chaque éprouvette dans un ballon de 150 à 200 cm³ soigneusement numéroté et on porte au thermostat à 40°. On laisse dix minutes environ. Lorsque l'équilibre de température est obtenu, on ajoute dans chaque ballon exactement 1 cm³ de sérum et on ajuste immédiatement le pH à 8, avant de reporter au thermostat, chaque ballon, l'un après l'autre. On note exactement l'heure et on ramène toutes les burettes au zéro. Après cinq minutes exactement, comptées depuis la remise au thermostat, on ajoute la solution alcaline goutte à goutte pour ramener à pH = 8. Les additions se font toutes les cinq minutes pendant vingt minutes, succes-



GRAPHIQUE I. — Exemple de courbe d'étalonnage (ésérine) montrant l'effet inhibiteur sur la cholinestérase (différence T — n cm³ de NaOH 0,01 N) en fonction de la teneur en ésérine.

sivement pour tous les essais et toujours dans le même ordre. Les additions successives de Na OH 0,01 N se font, pour chaque ballon, avec une burette particulière. Ainsi on notera, finalement, le volume total utilisé après vingt minutes pour chaque essai.

Le témoin sans ésérine donne naturellement le chiffre le plus élevé. Le volume utilisé pour chaque essai est déduit du volume correspondant au témoin, soit T — n cm³. On construit alors une courbe en portant en abscisses les concentrations en ésérine des étalons ; en ordonnées les différences de volume de soude utilisée, témoin-essai, ce qui rend compte de l'effet inhibiteur de l'ésérine, aux diverses concentrations.

La courbe étant construite, on porte les différences répondant aux essais à doser et on lit la teneur en ésérine correspondante. On verra ci-contre l'exemple d'une courbe obtenue au cours d'un de nos dosages (graphique I).

CAUSES D'ERREUR.

Pour que cette méthode garde sa précision, il est indispensable :

D'opérer dans des *conditions physiques parfaitement identiques*, réalisées par séjour *simultané* dans le même thermostat, pendant exactement le même temps, pour tous les essais d'un dosage.

D'avoir des *réactifs exactement identiques*.

Eau *privée de CO₂*, solution de soude préparée avec de l'eau distillée, longuement et récemment bouillie, conservée à l'abri de CO₂.

Sérum homogène pour une série d'essais donnée. En effet la différence d'activité cholinestérasique entre les divers sérums n'aura pas, par elle-même, une importance considérable si les étalonnages et essais sont tous faits simultanément avec le même sérum. On peut utiliser un mélange de sérums ou même une ampoule de sérum de cheval commercial dont le volume (10 ou 20 cm³) suffit pour une série d'essais. A noter que le sérum de cheval parfois ancien est souvent d'activité cholinestérasique relativement faible. Dans ces conditions, il est préférable, pour plus de précision dans la méthode, d'ajouter 2 cm de sérum, au lieu de 1, au cours de la technique. On a ainsi des différences plus accusées et la méthode y gagne en précision.

RÉSULTATS.

Valeur de la méthode. — Avec ces réserves, cette technique permet le dosage de petites quantités d'ésérine de 1 à 50 γ (surtout avec précision entre 1 et 25 γ). L'appréciation peut être faite à 0,2 γ près. Voici, à titre justificatif, les résultats d'une série d'essais exécutés, avec cette méthode, sur des solutions de sulfate et de salicylate d'ésérine.

QUANTITÉ D'ÉSÉRINE trouvée en gammas	CHIFFRE THÉORIQUE en gammas	ERREUR RELATIVE %
4,3	4	+ 7,5
12	12	0
4,25	4	+ 6,2
2	2	0
12,5	12	+ 4,4
20	20	0
2	2	0
7,95	8	- 9,3
4	4	0
8,12	8	+ 1,5
3	3	0

Ayant ainsi exposé et justifié cette méthode, nous allons, dans un prochain mémoire, en envisager les applications pour le dosage de l'ésérine dans les préparations officinales et son extension au dosage d'autres alcaloïdes doués de pouvoir anticholinestérasique plus ou moins intense.

D. VINCENT,
Professeur agrégé.

M^{lle} A. MAUGEIN,
Pharmacien.

(Laboratoire de Matière médicale et de Chimie biologique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.)

Sur une Flacourtiacée de Madagascar : le « voa-fotsy » (*Aphloia madagascariensis* Clos).

Le voa-fotsy est une des drogues les plus employées de la pharmacopée malgache. Préconisée dans de nombreuses affections (strangurie, ascite, hydropisie, gonorrhée (HECKEL) [10] et surtout dans la fièvre bilieuse hématurique (FONTOYNONT) [9], cette drogue dont on utilise les feuilles en infusé ou en décocté, semble douée de propriétés toniques et diurétiques. Il faut également signaler l'emploi des feuilles comme vulnéraire, en cataplasmes contre les ulcères, les luxations, sans doute en rapport avec leur richesse en tanin.

Disposant de feuilles de voa-fotsy, provenant de Tananarive et envoyées au laboratoire de M. le professeur Em. PERROT, il nous a paru intéressant d'entreprendre l'étude de cette drogue encore peu connue et appartenant au genre *Aphloia*.

I. *Botanique*. — Le genre *Aphloia* (= *Neumannia* A. Richard, 1845) nom traduisant une particularité anatomique de la tige : assise subéro-phelloidermique très profonde, entraînant l'exfoliation de toute l'écorce (la plante est d'ailleurs désignée à la Réunion : *bois sans écorce*), a été créé par BENNETT [4] en 1838 et adopté par de nombreux botanistes. Cependant, ce terme est rejeté par certains (ENGLER, VAN TIEGHEM) invoquant l'antériorité de RICHARD, qui aurait décrit des plantes analogues sous le nom de *Neumannia* non en 1845, mais en 1830 [13]. Quoi qu'il en soit de cette question de priorité, le nom de *Neumannia* ayant également été attribué par BRONGNIART à des Broméliacées en 1841, pour éviter toute confusion nous adopterons, comme l'*Index kewensis* [11] le nom d'*Aphloia*.

Les *Aphloia* sont des arbustes (3 à 4 mètres), localisés en Afrique orientale et dans les îles voisines (Madagascar, Réunion, Seychelles, etc.). Les feuilles sont alternes, simples, sans stipule, glabres, à bords plus ou moins dentés, de couleur vert foncé devenant brun rouge lors de la dessiccation si celle-ci n'a pas été effectuée dans de bonnes conditions (pour l'usage médicinal, les indigènes préfèrent les feuilles séchées à l'ombre et restées vertes). Les fleurs, hermaphrodites, axiles, sont solitaires ou en cymes pauciflores ; les 5 sépales, concrescents à la base, sont inégaux ; ils portent de nombreuses étamines à filet libre ; il n'y a pas de pétales. Le gynécée est représenté par un seul carpelle, libre, fermé, à style court et stigmaté élargi ; il contient de nombreux ovules anatropes, horizontaux. Le fruit est une baie blanche (*voa-fotsy* signifie fruit blanc), comestible, les graines comportent un tégument dur, brillant, un albumen oléagineux et un embryon courbe ; les fruits en notre possession étaient globuleux, blanc jaunâtre, de petite taille (6 mm. de long sur 3 mm. de large) et contenaient 4 à 6 graines grisâtres (3 mm. × 2 mm. 5).

La place du genre *Aphloia* dans la classification est très discutée ; suivant les auteurs, il a été incorporé aux Bixacées (BENTHAM et HOOKER, 1862 ; TULASNE, 1868) ; aux Flacourtiacées (WARBURG, 1893 ; ENGLER, 1897) ; aux Samydacées (BAILLON, 1875) ; aux Capparidacées (CLOS, 1855) ; aux Neumanniacées dans le groupe des Malvales (VAN TIEGHEM, 1899). Par ses fleurs apétales, en cymes axillaires, son androcée méristémone hypogyne, son gynécée uniloculaire, son fruit charnu, le genre *Aphloia* nous paraît devoir être placé à côté du genre *Flacourtia*.

Plusieurs espèces (4 à 6) ou variétés d'*Aphloia* ont été décrites, mais là

aussi règne une certaine confusion : d'après les descriptions qui ont été données par divers auteurs (BENNETT, BAKER, CLOS, etc.), des espèces semblables ou très voisines ont été décrites sous des noms différents ; de plus les *Aphloia* paraissent assez polymorphes, ce qui ne simplifie pas la question ; les différences portent sur le nombre et la grandeur des fleurs et surtout sur les feuilles plus ou moins grandes, entières (var. *integrifolia* Baker) ou dentées, pétiolées ou non (var. *sessilifolia* Baker).

a) En dehors de quelques fruits et de quelques morceaux de tige, nous avons eu des feuilles de 3 types différents (provenant tous de Madagascar).

Echantillon n° 1 : Feuilles elliptiques assez grandes (6-7 cm. de long \times 2,5 à 3 cm. de large), à pétiole court (2-3 mm.) à limbe denté sauf vers le tiers inférieur.

Echantillon n° 2 : Feuilles de même forme, mais plus petites (4,5 à 3 cm. 5 de long \times 2 cm de large), plus épaisses, à dents plus accentuées.

Echantillon n° 3 : Feuilles assez grandes, plus larges (5 à 7 cm. de long \times 3 à 3 cm., 5 de large), très acuminées au sommet, obtuses à la base.

Ils paraissent pouvoir être rapportés à *Aphloia madagascariensis* Clos [7] (= *A. mauritiana* var. *thaeiformis* Baker = *A. thaeiformis* Benn. = *Neumannia thaeiformis* A. Rich.), le second étant une variété à petites feuilles (= *A. minima* ? Baker) [3] et le troisième correspondrait à la variété *polymorpha* Clos (= *A. [Prockia] deltoïdes* Lam.).

b) Au point de vue anatomique, la tige de l'échantillon n° 2, à structure normale de Dicotylédone, est surtout caractérisée par l'existence d'un périderme à phelloderme très développé prenant naissance très profondément au-dessous du péricycle sclérifié, provoquant l'exfoliation de toute l'écorce et du péricycle.

La feuille n° 1, de section plan-convexe, comporte dans la nervure médiane 3 faisceaux libéro-ligneux avec un anneau continu de fibres péricycliques. Au niveau du limbe, il faut surtout remarquer les cellules de l'épiderme supérieur, qui sont très grandes, quelquefois cloisonnées tangentiellement, s'enfonçant dans le tissu palissadique ; quelques-unes contiennent des macles d'oxalate de calcium ; la face interne est gélifiée, fait déjà signalé par VAN TIEGHEM [13].

La feuille n° 2 possède une structure un peu différente, l'épiderme supérieur est proéminent au niveau de la nervure médiane, le système libéro-ligneux ne présente qu'un seul faisceau ; au-dessous du tissu palissadique, on trouve non pas du tissu lacuneux, mais un parenchyme à cellules allongées tangentiellement.

La feuille n° 3 est tout à fait comparable à l'échantillon n° 1.

II. *Chimie.* — Si l'*Aphloia* est employé en thérapeutique, sa composition chimique n'a, tout au moins à notre connaissance, fait l'objet d'aucune publication. Nos recherches ont été effectuées sur l'*Aphloia* à petites feuilles, variété d'ailleurs préférée par la médecine indigène. La recherche des alcaloïdes étant restée négative, et ayant remarqué la coloration jaune vif, se fonçant par les alcalis, des infusés de feuilles, nous avons d'abord fait des essais en vue de l'isolement d'une substance flavonique.

Après quelques tentatives infructueuses (épuisement à l'appareil de SOXHLET par l'éther acucux, reprise de l'extrait alcoolique par l'eau bouillante, filtration et dégraissage à l'éther), le procédé suivant a été adopté : les feuilles pulvérisées sont traitées, à deux reprises, pendant une heure,

par 10 fois leur poids d'alcool à 95° bouillant ; l'alcool est évaporé sous pression réduite et la liqueur est laissée quelques jours à la température ordinaire ; il se forme un précipité cristallin jaune soufre (il ne faut pas trop concentrer les colatures, sinon il y a précipitation concomitante de tannin, qui nuit à la purification (1)). Ce précipité est traité par de la soude diluée, le filtrat est acidifié par l'acide chlorhydrique en présence d'un peu de bisulfite de Na. On lave le précipité à l'eau distillée, puis à l'alcool-éther, et on fait cristalliser dans l'acétone ou dans l'alcool méthylique (le rendement est d'environ 2 p. 1.000 de plante sèche).

Le produit ainsi obtenu est cristallisé en fines aiguilles, de couleur jaune clair, sans odeur ni saveur ; il est insoluble dans l'eau froide, légèrement soluble dans l'eau bouillante, insoluble dans l'éther de pétrole et le benzène, légèrement soluble dans l'éther, plus soluble surtout à chaud dans l'acétone et les alcools méthylique et éthylique.

Ces cristaux perdent 1 % de leur poids dans le vide phosphorique à la température ordinaire, 2,50 % à 8°, 5 % après quatre heures à l'étuve à 100° et 11 % après quatre heures à 150°. Le produit anhydre, exposé à l'air, reprend une quantité variable (6 à 10 %) d'eau. Il fond instantanément à + 328° au bloc MAQUENNE (une seconde cristallisation dans l'alcool n'élève pas son point de fusion).

Cette substance ne renferme pas d'azote. Elle est soluble dans les alcalis dilués et le carbonate de sodium à 10 % en donnant une solution jaune foncé, fluorescente, se décolorant et précipitant par l'addition d'acide chlorhydrique. En milieu alcoolique, on obtient une coloration vert foncé avec le perchlorure de fer dilué. Sous l'influence de l'hydrogène naissant (Mg et ClH) il y a apparition d'une coloration rouge orangé. Ces réactions sont celles d'une substance phénolique du groupe des flavones. Il ne s'agit pas d'un hétéroside, car après action de l'acide sulfurique à 3 % pendant quatre heures, le filtrat n'est pas réducteur et ne donne pas d'osazone ; nous proposons donc pour cette substance le nom d'*aphloïol*.

La détermination du poids moléculaire a été effectuée par cryoscopie dans le phénol (la méthode de RAST, avec le camphre, donne des résultats très variables suivant la concentration), celle-ci, pour des teneurs de 3 à 5 % en aphloïol, indique un poids moléculaire de 281 à 296.

L'analyse élémentaire a fourni les résultats suivants :

Substance (mgr.), 21,09 OH₂ (mgr.) 9,27 CO₂ (mgr.), 41,52 H %_o, 4,92 C %_o, 53,72.
 Substance (mgr.), 23,84 OH₂ (mgr.), 9,65 CO₂ (mgr.) 46,52 H %_o, 4,53 C %_o, 53,15.
 Calculé pour C₁₈H₁₆O₆, 2 OH₂ (p. m., 322) — (286 pour le produit anhydre)
 C %_o, 55,90 ; H %_o, 4,34.

L'aphloïol a été soumis à la *fusion alcaline* (avec la potasse) pendant cinq minutes à la température d'environ 300°, suivant la technique habituelle ; on a pu séparer un phénol donnant les réactions colorées du phloroglucinol (copeau de sapin, benzène-azophloroglucinol), et un acide-phénol, réduisant NO₃Ag ammoniacal, donnant avec Cl₃Fe une coloration verte virant au rouge par le carbonate de sodium, ce sont là les réactions de l'acide protocatéchique.

La recherche du groupement méthoxyle par micro-ZEISEL est négative.

Dosage des H actifs selon ZÉRÉWITINOFF [14].

Substance, 0,0435 V = 12 cm³ P = 740 mm T = 12° OH %_o, 49,4.
 Calculé pour 4 hydroxyles, 23 %_o.

1. Il a d'ailleurs été vérifié que ces feuilles sont riches en tannin catéchique.

Le dosage des groupements hydroxyles acétylables a été effectué par acétylation pyridinée suivant la méthode de R. DELABY et Y. BREUGNOT, appliquée par J. RABATÉ [12] au dosage des glucides.

0 gr. 202 de substance anhydre ont absorbé 0,167 d'acide acétique, soit par molécule (286) : 231 de CH_3COOH .

0,223 de substance anhydre ont absorbé 0,180 d'acide acétique, soit 235 par molécule (théorie 240 pour 4 hydroxyles acétylables).

Dérivé acétylé. — Il a été obtenu par action de l'anhydride acétique en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique. Après recristallisation dans l'alcool, le P.F. (bloc MAQUENNE) est de 178-180°; la teneur en acide acétique, déterminée par distillation en présence de PO_4H_3 après saponification par la potasse alcoolique, est de 49 % (calculé pour un dérivé tétra-acétylé : 52 %).

L'*aphloïol* serait donc une *tétrahydroxyflavone*, isomère du lutéolol (lutéoline), de kaempférol, du fisétol, dont il diffère soit par son point de fusion ou celui du dérivé tétra-acétylé, soit par les réactions colorées; nous n'avons pu jusqu'ici identifier l'*aphloïol* à une substance flavonique déjà connue.

En résumé, des feuilles de voa-fotsy, Flacourtiacée de Madagascar identifiée à *Aphloia madagascariensis* Clos, a pu être isolée, à l'état cristallisé, une tétrahydroxyflavone pour laquelle est proposé le nom d'*aphloïol*. Etant donné les propriétés physiologiques des flavones, en particulier leur pouvoir diurétique déjà signalé par nous pour la digitoflavone [5] qui est également une tétrahydroxyflavone, le scoparoside [6], etc., il est possible que l'activité thérapeutique des feuilles de voa-fotsy soit due, tout au moins en partie, à la présence d'*aphloïol*.

R. PARIS.

Docteur ès sciences,
Chef de travaux à la Faculté de Pharmacie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BAILLON (H.). Histoire des plantes. Hachette et C^o, édit. Paris, IV, 1873, p. 274 et p. 211-312.
- [2] BAKER (J. G.). Flora mauritiana. L. Reeve and C^o, édit., London, 1877, p. 12.
- [3] BAKER (J. G.). Flora of Madagascar. *Linnean Society*. London, 1886, p. 376.
- [4] BENNETT. Plantae javanicae rariorae, 1838, p. 192 en note (d'après VAN TIEGHEM).
- [5] CLERC (A.) et PARIS (R.). Action diurétique de la digitoflavone. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, p. 45.
- [6] CLERC (A.) et PARIS (R.). De l'action diurétique de quelques dérivés flavoniques, en particulier de la scoparine (scoparoside). *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, p. 49.
- [7] CLOS (D.). Revision des genres et des espèces appartenant à la famille des Flacourtiacées. *Ann. Sc. nat.*, 1857, (4^e s.), **8**, p. 273.
- [8] ENGLER (A.). Die natürlichen Pflanzenfamilien. 21. Parietales (E. Gilc). Engelmann, édit., Leipzig, 1925, p. 437-438.
- [9] FONTYNOT. La fièvre bilieuse hémoglobinurique à Tananarive, son traitement par le voa-fotsy. *Presse médic.*, 1908, **73**, p. 617.
- [10] HECKEL (Ed.). Plantes utiles de Madagascar. *Ann. Musée col. Marseille*, 1910 (2^e s.), **8**, p. 256.

- [11] HOOKER (J. D.) et JACKSON (B. D.). *Index kewensis plantarum phanerogamarum*. Oxonii (Oxford), I, 1895, p. 160.
- [12] RABATÉ (J.). Détermination de la teneur en hydroxyles des glucides par acétylation pyridinée. *Bull. Soc. chim. France*, 1936, (5^e s.), 3, p. 2112-2114.
- [13] VAN TIEGHEM (Ph.). Sur le genre Neumannie considéré comme type d'une famille nouvelle, les Neumanniacées. *Journ. Bot.*, 1899, 13, p. 361.
- [14] ZEREWITINOFF (Th.). Quantitative Bestimmung des aktiven Wasserstoffs in organischen Verbindungen. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1908, 41, p. 2233.

Sur l'acide cyanhydrique dans le *Nandina domestica* Thunb.

Le *Nandina domestica* Thunb. est une Berbéridacée originaire de Chine et du Japon. Sa hauteur ne dépasse pas 1 m.,50. Il présente des tiges dressées, raides, des feuilles persistantes composées de folioles lancéolées, des fleurs petites et blanches en panicules terminaux, des fruits charnus rouges, pisiformes, comestibles. Il est très sensible aux gelées et ne fructifie guère dans nos climats.

DEKKER a signalé la présence d'acide cyanhydrique dans ses feuilles (0 gr.,260 pour 100 gr. frais dans la variété à fruits blancs, 0 gr.,147 dans celle à fruits rouges) : c'est la seule espèce à HCN trouvée parmi les 250 Berbéridacées qu'il a examinées [4].

Grâce à l'amabilité de M. le professeur A. GUILLAUMIN et de M. MAZUIR, qui trouveront ici l'expression de notre reconnaissance, nous avons pu nous procurer des feuilles de *N. domestica* à l'Arboretum de JUSSIEU (parc de Versailles). Nous les avons étudiées au point de vue de leur acide cyanhydrique.

Plusieurs dosages ont été effectués au cours d'une année en utilisant notre technique de la double distillation, la première étant faite immédiatement sur le matériel d'étude frais, la seconde après action diastasique sur le liquide résiduel [2]. D'ailleurs, pour le *Nandina*, les résultats sont identiques en opérant par distillation unique après macération de la plante incisée pendant vingt-quatre heures dans l'eau froide. L'acide cyanhydrique a été dosé par la méthode classique de LIEBIG-DENIGÈS et les résultats sont rapportés à 100 gr. de plante fraîche :

30 mai, rameaux de l'année avec feuilles rouges	0 gr. 234
2 juillet, rameaux de l'année avec feuilles vertes	0 gr. 216
5 septembre, rameaux de l'année avec feuilles vertes. . .	0 gr. 231
31 octobre, rameaux de l'année avec feuilles vertes. . .	0 gr. 194
29 décembre, rameaux de l'année avec feuilles vertes. . .	0 gr. 160
27 février, rameaux de l'année avec feuilles vertes . . .	0 gr. 135
2 juin, rameaux de un an avec feuilles vertes	0 gr. 154

La teneur est donc élevée pendant tout l'été, avec une diminution hivernale peu accentuée. L'acide cyanhydrique est surtout localisé dans les folioles : en octobre, les 0 gr.,194 trouvés dans les jeunes

pousses se répartissent en 0 gr.,231 pour 100 gr. de folioles et 0 gr.,055 pour 100 gr. de pétioles et rameaux verts de l'année. Des rameaux lignifiés et plus âgés en sont totalement dépourvus.

Ces teneurs en acide cyanhydrique diminuent par la dessiccation. Mises à l'étuve à 35°, des feuilles qui contenaient 0 gr.,194 de HCN étaient sèches et légèrement brunies au bout de deux jours ; elles avaient perdu 55 % de leur poids d'eau et 28 % de leur HCN. Dans le vide sulfurique à 18-20°, la dessiccation n'a pas provoqué de brunissement ; bien que plus lente, elle a permis la conservation de 0 gr.,170 de HCN. Une dessiccation faite sur la table pendant cinq ou six jours, puis achevée à l'étuve, a conservé aux feuilles leur teinte verte et 0 gr.,167 de HCN. L'âge des organes prélevés et l'état hygrométrique de l'air ont une influence sur la dessiccation. D'ailleurs, la plante sèche abandonnée perd peu à peu son acide cyanhydrique, comme cela a été constaté chez les Rosacées [2]. En décembre, des feuilles fraîches contenant 0 gr.,160 de HCN ont été mises à sécher sur le radiateur : teneur aussitôt après la dessiccation, 0 gr.,110 ; après six mois, 0 gr.,036 ; après un an, 0 gr.,015. L'acide cyanhydrique disparu n'est pas dégagé dans l'atmosphère, sauf en cas de plasmolyse des tissus [2].

L'acide cyanhydrique du *Nandina* est bien accompagné d'acétone, comme l'indiquait DEKKER. Des dosages d'acétone par l'iode en milieu alcalin ont montré que l'acétone et l'acide cyanhydrique n'apparaissent pas en quantité équimoléculaire : il y a un déficit d'acétone dépassant 50 %. Aussi, nous ne pouvons affirmer que ces deux principes proviennent de l'hydrolyse d'un même hétéroside. Toutefois, l'insuffisance d'acétone n'élimine pas cette possibilité, car une partie de l'acétone libérée pourrait entrer immédiatement dans une autre combinaison.

La projection de la plante dans un liquide bouillant (eau ou alcool à 80°) pour la stabiliser provoque un dégagement d'acide cyanhydrique et d'acétone avec brunissement léger mais immédiat des feuilles au contact de la vapeur. La teinture obtenue additionnée de poudre fermentaire de feuilles de *N. domestica* ne libère plus qu'une quantité insignifiante d'acide cyanhydrique. La stabilisation est donc impossible et produit une hydrolyse presque totale du principe cyanogénétique. D'ailleurs, quinze minutes d'ébullition ne détruisent pas totalement les diastases car l'acide cyanhydrique restant, si faible soit-il, est libéré lentement dans la liqueur abandonnée. Ce curieux phénomène empêche d'effectuer des analyses biochimiques sur cette plante et fait douter de la nature hétérosidique du principe cyanogénétique.

L'épuisement de la poudre sèche de feuilles, par l'éther hydraté, dans un appareil de SOXHLET ne dissout pas sensiblement ce prin-

cipe à HCN et celui-ci subit une hydrolyse au cours des traitements ultérieurs. La méthode au sable [2] qui nécessite une stabilisation préalable a seulement permis de vérifier la dissolution d'une petite quantité de substance lévogyre hydrolysable par la poudre fermentaire de *N. domestica* avec formation de HCN. La lixiviation ordinaire de la poudre de feuilles par l'alcool à 90° épuise celle-ci de façon très incomplète et on ne peut éviter la libération lente de l'acide cyanhydrique dès que la teinture obtenue est distillée sous pression réduite.

Une telle impossibilité de stabilisation, commune aux feuilles jeunes et âgées, fait penser à la possibilité d'acide cyanhydrique libre ou non hétérosidique ; sinon, il faudrait admettre non pas une activité toute particulière des diastases, car celle-ci n'est pas vérifiée par ailleurs, mais plutôt une localisation de l'hétéroside et de la diastase permettant une rapidité d'action exceptionnelle qui n'a pas été rencontrée chez les autres plantes déjà étudiées (Rosacées, par exemple).

Parmi les diastases des feuilles de *Nandina*, nous avons mis en évidence la sucrase, une amylase liquéfiante et lentement saccharifiante. Les recherches de la lactase et de l'inulase ont été négatives. La poudre fermentaire de feuilles est sans action sur l'amygdalosite ; elle n'hydrolyse pas non plus l'hétéroside des feuilles de *Passiflora caerulea*. Ainsi, le *Nandina* et la passiflore bleue [3] qui libèrent tous deux de l'acide cyanhydrique et de l'acétone, renfermeraient peut-être des principes cyanogénétiques différents.

VICTOR PLOUVIER,
Docteur ès sciences,
Pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. DEKKER. Cyaanwaterstof in *Nandina*. *Pharm. Weekbl.*, 1906, 43, p. 942-946.
 - [2] V. PLOUVIER. Contribution à l'étude biochimique de quelques Rosacées. *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1941.
 - [3] V. PLOUVIER. Sur l'acide cyanhydrique dans la passiflore bleue (*Passiflora caerulea* Lour.). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1942, 49, p. 37.
-

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

SIMONET (H.) et ROBEY (M.). **Les androgènes.** (Etude biologique, clinique et thérapeutique.) Un vol. in-8° de 267 pages. Prix : 100 francs. MASSON et C^o, édit. Paris, 1944. — Dans cette importante monographie, les auteurs se placent successivement aux points de vue biologique, clinique et thérapeutique.

La première partie comprend d'abord un tableau des nombreux corps, extractifs ou synthétiques, doués de propriétés androgènes. Tous ont un squelette phénanthrénique, et leurs filiations avec les hormones femelles ou cortico-surrénales sont résumées. L'étude expérimentale de leur pouvoir androgène fait l'objet des chapitres suivants : action sur l'individu constitué ; action sur l'embryon (croissance des récepteurs homologues et, peut-être, déterminisme des gonades).

Cette action dépend à la fois de la structure de la substance, bien qu'on ne puisse actuellement dégager aucun fait bien saillant, et de l'état du récepteur. Elle s'exerce « à partir d'un seuil différentiel variable suivant la réaction utilisée et suivant la loi de proportionnalité, qui trouve son application dans les méthodes de dosage ».

Après avoir étudié les relations, — des plus variables, — entre les substances androgènes et le système neuro-endocrinien, MM. SIMONET et ROBEY terminent cette partie biologique par une étude détaillée des rapports entre androgènes et œstrogènes, étude mettant en évidence des faits complexes de synergie ou d'antagonisme qui « conduisent à penser que la notion d'une spécificité des hormones sexuelles et d'une opposition radicale entre elles ne peut plus être admise actuellement ».

Dans la seconde partie de l'ouvrage, l'étude clinique et thérapeutique débute par l'exposé des méthodes de dosage : méthodes biologiques, basées sur des tests variés, et même essai de dosage chimique de ZIMMERMANN (par formation de dérivés nitrés qu'on engage dans des réactions colorées). En clinique, le dosage du pouvoir androgène urinaire est actuellement la seule investigation possible. Les résultats obtenus ont servi de base à des hypothèses sur le rôle physiologique des androgènes, hypothèses fragiles, car si elles forment un ensemble cohérent chez l'homme, la présence de ces substances chez la femme est peu compréhensible et on tend à les considérer là comme des produits métaboliques sans rôle physiologique.

L'ouvrage se termine par l'étude des syndromes cliniques et de l'emploi des androgènes en thérapeutique chez l'homme et chez la femme, où on les utilise comme antagonistes des œstrogènes, à des doses suffisamment élevées pour que leur innocuité soit douteuse.

Si les auteurs ont réussi à grouper autour d'hypothèses directrices l'ensemble des faits épars et à donner sur le sujet des idées claires, ils n'ont pas négligé de donner un index de plus de 4.800 références, qui sera pour les chercheurs un précieux instrument de travail. M. MASCRÉ.

MEUNIER (PAUL) et RAOUL (YVES). **Le diagnostic chimique des avitaminoses**, préface du professeur M. JAVILLIER. 1 vol. 162 pages avec 20 figures. Prix : 40 francs. MASSON et C^o, éditeurs. Paris, 1942. —

Ainsi que le rappelle, dans sa préface, M. le professeur JAVILLIER, le temps n'est pas encore bien éloigné où des spécialistes apparemment informés accueillissent avec quelque scepticisme l'éclosion, dans le domaine de la connaissance, des substances qui reçurent le nom de vitamines. L'existence de ces vitamines n'est plus contestée, la constitution chimique de la plupart d'entre elles est aujourd'hui bien connue et voilà qu'il est possible de déterminer par voie chimique leur présence ou leur insuffisance dans l'organisme, par analyse directe ou indirecte dans le sang ou dans l'urine. Cette insuffisance permet de diagnostiquer précocement les avitaminoses qui menacent l'individu, alors que les symptômes sont encore peu apparents ou même tout à fait inapparents, au stade des préavitaminoses. Les méthodes mises en œuvre portant sur la détermination de doses infimes nécessitent l'emploi d'un matériel très sensible, la coloration ou l'opacification légère ne pouvant être appréciées qu'à l'aide de cellules photoélectriques, d'un jeu d'écrans et parfois d'un dispositif permettant le dosage en lumière de fluorescence. Il faut savoir gré à M. MEUNIER de nous avoir pourvu d'un électrophotomètre répondant à ces diverses exigences, en regrettant que le fabricant auquel il s'est adressé ne mette pas plus d'empressement à satisfaire les laboratoires qui voudraient en être pourvus. Par ailleurs, M. MEUNIER et M. RAOUL, unissant leurs efforts ou agissant pour leur propre compte avec divers collaborateurs, nous ont doté de méthodes originales ou adaptées qui offrent toutes l'avantage d'être soigneusement mises au point et éprouvées; les nombreuses déterminations de M. RAOUL faites à la section de Biochimie de l'Institut des Recherches d'Hygiène nous en sont un sûr garant. L'école française peut être fière de l'activité constructive de ces jeunes. Avec à-propos, ils ont fait précéder leurs techniques de dosage d'un rappel des données essentielles concernant les principales vitamines A, B₁, C, D, E et K, dont ils entendent déterminer les carences ou pré-carences. Les documents qu'ils fournissent permettront de le faire avec le maximum de sécurité. Encore faudra-t-il s'assurer que l'alimentation des sujets examinés est suffisamment équilibrée en ce qui concerne les autres constituants du régime, car — ainsi que le constatent les auteurs sans peut-être le souligner assez — on peut trouver des chiffres sensiblement normaux, alors que s'observent déjà des troubles que la clinique rattache aux avitaminoses, mais qui sont dus (ainsi que j'essaie de le faire comprendre depuis dix ans) au déséquilibre alimentaire plus qu'à la carence.

R. LECOQ.

OEHMICHEN (E.). **Tableaux d'analyse chimique.** Deux tableaux en couleurs, format 35 × 56 cm. et une notice 6 pages. Prix : 20 fr. MASSON et C^{ie}, éditeurs. Paris, 1942. — Ces tableaux, d'une conception originale, sont basés sur un mode de représentation typographique, tendant à rassembler sous les yeux toutes les opérations qui interviennent au cours d'une analyse qualitative minérale.

Chaque solution, chaque précipité, chaque réactif est figuré par un symbole de forme et de couleurs caractéristiques. Des flèches indiquent l'ordre des opérations à effectuer; il suffit, pour conduire une analyse, de suivre ces flèches et d'effectuer les réactions chimiques rencontrées. Grâce aux signes choisis l'interprétation est aisée.

Un des tableaux est relatif aux métaux, l'autre aux acides minéraux; ils se complètent mutuellement, pour former un ensemble permettant de mener à bien une analyse minérale.

L. DOMANGE.

NÈGRE (L.) et BRETEY (J.). **Vaccinations par le BCG par scarifications cutanées.** Un vol. de 103 pages, 10 figures hors texte. Prix : 25 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1942. — Depuis la découverte du BCG par CALMETZ.

et GUÉRIN, la vaccination antituberculeuse s'est progressivement perfectionnée. La vaccination par voie orale a tout d'abord fait place à la vaccination par voie parentérale, dont l'efficacité est solidement démontrée par l'étude qui en a été faite chez les animaux. Puis les observations des médecins scandinaves ont montré que les adultes anergiques et les enfants vaccinés par voie sous-cutanée ou intradermique acquièrent, avec l'allergie, une résistance équivalente à celle des sujets spontanément bacillisés. A la méthode de vaccination par « tatouage », méthode assez douloureuse proposée par ROSENTHAL, MM. L. NÈGRE et J. BRETEY proposent de substituer la méthode utilisant les scarifications, selon une technique qui se rapproche de la vaccination jennérienne.

Les études expérimentales et cliniques montrent que cette méthode ne détermine aucun incident local, régional ou général, et présente l'avantage de donner des résultats visibles par les modifications transitoires que subit la peau scarifiée. L'allergie obtenue chez l'enfant est précoce (100 % des cas après sept semaines) et prononcée.

Les auteurs, par leurs belles recherches, ouvrent ainsi un avenir à la vaccination antituberculeuse par le BCG.

J. RÉGNIER.

CATTELAINE (E.). **Pour comprendre la Chimie moderne.** Préface de l'abbé MOREUX, directeur de l'observatoire de Bourges; 3^e édition, revue, corrigée et augmentée; un volume in-16 de 274 pages avec 63 figures. Prix : 33 fr. G. DOIN et C^o édit. Paris, 1941. — Les deux premières éditions de ce livre ont été épuisées en huit ans; c'est dire l'attrait qu'exerce la Chimie moderne sur les gens de notre époque; « la Chimie est au fond de tout, et rien ne lui échappe »; la phrase célèbre de DUGLAUX sert de conclusion à l'ouvrage.

Il est impossible, toutefois, de résumer toute la Chimie et ses applications en quelques centaines de pages et l'auteur s'est proposé un but tout différent; il veut préparer les débutants à la lecture des *Traité de Chimie* proprement dits, tout en satisfaisant déjà leur curiosité à l'égard de la « nature des choses ».

Après un exposé élémentaire des connaissances actuelles sur la structure de l'atome, quelques expériences simples, d'interprétation facile, servent d'introduction à l'énoncé des grandes lois de la chimie, auxquelles les représentations des modèles atomiques donnent fréquemment un support matériel.

On peut critiquer, comme l'a déjà fait LESPIEAU, certain énoncé de la loi de PROUST, et une méthode pédagogique qui fait aux notions expérimentales, — celle des corps purs, par exemple, — une part moins grande qu'il ne paraît; on ne peut nier les qualités de cet ouvrage : simplicité, clarté, précision.

En dehors des lois générales et de la structure de la matière, l'auteur a esquissé quelques grands chapitres dont le choix est heureux : les Fonctions en Chimie; — Oxydation et Réduction; — Catalyseurs et Catalyse; — Analyse et Synthèse; — les Equilibres chimiques; — la théorie des Ions. Cette troisième édition, nettement plus volumineuse que les précédentes, a été soigneusement tenue au courant des progrès réalisés au cours de ces dernières années : elle doit recevoir du public le même accueil que ses devancières.

M.-M. JANOT.

GUILLAUME (ALBERT). **Glandes à sécrétion interne et médicaments opothérapiques.** Un vol. in-8°, 458 pages, avec 11 figures et 11 tableaux. Prix : 65 francs. Vigor frères, éditeurs, Paris, 1942. — Les progrès rapides accomplis ces dernières années dans la connaissance des

hormones ont valu à l'opothérapie une vogue nouvelle en apportant une preuve indiscutable de son activité et les moyens physiologiques de l'apprécier. Il faut savoir gré à M. le Prof GUILLAUME d'avoir dépouillé à notre intention les nombreuses publications faites sur ce sujet, pour les condenser en un excellent memento. Une vue d'ensemble nous est présentée dans la première partie, où se trouvent exposés les modes de préparation et d'administration habituels de ces médicaments. Chacun d'eux est étudié ensuite au cours de la seconde partie avec son origine, sa composition chimique, ses essais chimiques ou physiologiques, son emploi médical, ses formes, sa posologie. L'auteur les subdivise en glandes endocrines : thyroïde, parathyroïdes, thymus, surrénales, hypophyse; glandes endocrines et exocrines : pancréas, testicules, prostate, ovaires, placenta; enfin glandes à sécrétion externe et organes divers : ganglions, estomac, os et moelle, rate, foie, reins, muscle, sang. Des tableaux récapitulatifs permettent de comparer les essais et les diverses propriétés de ces médicaments. Un travail aussi vaste ne saurait être à l'abri de toute critique; l'étude des glandes mâles (que l'auteur appelle « vivifiantes ») et de ses principes actifs gagnera à être complétée dans une nouvelle édition. Il n'en reste pas moins que cet ouvrage clair et facile à consulter est appelé à rendre les plus grands services aux étudiants des diverses disciplines : médecins, pharmaciens, vétérinaires, etc.

R. L.

VAN LAER (MARC H.). **La chimie des fermentations. II. Brasserie**. Un vol. 242 pages, avec 24 figures. Prix : 120 francs. MASSON et C^{ie}, éditeurs. Paris, 1942. — Directeur de l'Institut national des Industries de fermentation de Bruxelles, l'auteur expose, en un ouvrage parfaitement « équilibré », tout ce qu'il nous importe de connaître de la Chimie des fermentations appliquée à la Brasserie. Rien de ce qui concerne l'orge et le malt n'est passé sous silence. Le choix des orges, selon leur qualité, est basé sur leurs caractères botaniques, la culture, la composition chimique, les modifications apportées par la maturation, la conservation et le séchage. Le maltage entraîne une modification profonde du grain, en rapport avec la conduite des diverses opérations : trempage, germination, fanage, touraillage. Le brassage exige une exacte connaissance des processus diastatiques et autres mis en œuvre; le houblonnage, la cuisson, la fermentation alcoolique avec les diverses levures utilisées ne sont pas de moindre importance, l'ensemble de ces opérations aboutissant à l'obtention d'une boisson de haute valeur alimentaire, d'une conservation et d'un maniement délicats. Les données techniques les plus récentes se trouvent ici très habilement réunies pour le plus grand profit de tous ceux qui s'intéressent de près ou de loin à l'industrie de la Brasserie.

R. L.

VALLERY-RADOT (D^r PIERRE). **Notre corps, cette merveille**. Un vol. 192 pages, avec 6 figures et 4 planches. Prix : 24 francs. ALBIN MICHEL, éditeur, Paris, 1942. — Il ne suffit pas de bien connaître un sujet scientifique pour l'exposer en termes simples à un public étendu, profane; il faut encore un don que bien peu possèdent. Les réussites de notre Maître COUTIÈRE sont présentes à toutes les mémoires. Le petit livre du D^r PIERRE VALLERY-RADOT est de la même veine. On lira avec intérêt et presque en se jouant ces deux cents pages qui rappellent avec une grande justesse d'expression ce qu'est le corps de l'homme, sa charpente, la complexité de ses cellules, comment elles sont ravitaillées, comment nous respirons, comment nous digérons et comment fonctionne notre système nerveux.

L. D.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :			
M.-M. JANOT et M. COMMIER : Essai de culture d' <i>Artemisia Cina Berg</i> en Bretagne.	157	Raoul LECOQ : La production expérimentale du rachitisme chez le jeune cobaye à l'aide de régimes à base d'épinards frais ou deséchés	168
R. DOLIQUE et L. MACABET : Sur le phénomène d'échange d'ions dit « permutation » en toxicologie	161	Bibliographie analytique :	
D. VINCENT et M ^{lle} A. MAUGEIN. Dosage biochimique de l'ésérine par mesure de son action anticholinestérasique. Applications en matière médicale et en pharmacie.	165	1° Livres nouveaux	172
		2° Journaux. Revues. Sociétés savantes	177

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Essais de culture d'*Artemisia Cina Berg* en Bretagne.

En dépit de recherches sur différentes espèces d'*Artemisia* des Indes [1, 2, 3, 4], d'Amérique du Nord [5], de l'Iran [6] ou de l'Afghanistan [7], seules les sommités fleuries non encore épanouies de l'*Artemisia maritima* L., *Artemisia Cina Berg* demeurent encore la source industrielle de la santonine et fournissent les capitules floraux utilisés sous le nom de semen-contra.

Cependant, dès 1885 HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN [8] avaient bien signalé la présence de santonine dans l'*Artemisia gallica* Willd., plante spontanée en France, sur les côtes de la Manche et de l'Océan et sur le littoral méditerranéen. Ces auteurs annonçaient une deuxième note, où seraient précisés les caractères et les « poids des composants », mais nous avons vainement recherché celle-ci. Ce silence est très regrettable, car en 1924, MAPLETHORPE [9] caractérisait dans la même plante seulement des traces de santonine, et un peu plus tard R. MOUTON [10] échouait complètement dans sa tentative d'extraction.

Par contre, en 1929, J. COUTTS [11] obtient de la santonine en partant de plantes écossaises et, en 1934, par la découverte de remarquables variations saisonnières [12], il explique en somme le succès ou l'échec de ses prédécesseurs. Il constate les mêmes faits en 1936 [13] sur des lots d'origine anglaise ou galloise. Cet auteur a même essayé de cultiver l'*A. gallica* Willd. et il a pu extraire jusqu'à près de 1 % de santonine des sommités fleuries [12] ainsi que des feuilles, alors que la plante sauvage en renfermait près de 2 %, résultat très digne d'intérêt.

Quant à nous, nous étudions, d'une part, les stations spontanées françaises d'*Artemisia gallica* Willd., mais jusqu'alors, il faut reconnaître que les pourcentages signalés par notre collègue anglais n'ont jamais encore été retrouvés ; d'autre part, comme l'avait tenté A. J. VAN LAREN [14],

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

nous avons entrepris la culture de l'*Artemisia Cina* Berg, à partir de plants d'origine soviétique. Ce sont les résultats obtenus que nous rapportons ci-après.

a) ORIGINE DE LA CULTURE. — Au cours d'un voyage en Europe centrale à l'occasion du 1^{er} Congrès des Producteurs allemands de plantes médicinales à Munich, en 1936, il fut remis à l'un de nous, par M. le professeur WASICKY, de Vienne, un « éclat » de souche d'un pied reconnu authentique d'*Artemisia Cina* Berg, cultivé dans le Jardin botanique de l'Institut de Pharmacologie de cette ville. Ce pied provenait lui-même du Caucase, M. WASICKY avait vérifié que les sommités récoltées un peu avant la floraison renfermaient de la santonine.

La touffe remise fut rapportée en Bretagne et là divisée en deux parts qui furent mises en pots. Ceux-ci furent enfouis dans le sol du jardin de culture dépendant du Jardin des Plantes de la ville de Rennes.

Une des deux parts, après un commencement de végétation ne supporta pas les pluies et les premières gelées de l'automne 1937 ; l'autre, plus robuste, résista parfaitement à ces intempéries, mais par crainte des rigueurs de l'hiver, elle fut placée en serre non chauffée.

Au printemps 1938, la plante fut remise au grand air et donna rapidement de nombreuses pousses vertes. On choisit les plus belles pour faire quelques boutures qui, presque toutes, réussirent ; celles-ci furent ensuite placées en serre chaude et donnèrent en automne des individus bien développés.

L'hiver suivant se passa sans incident, si bien qu'au printemps de 1939 nous possédions 6 pieds d'*Artemisia Cina* parfaitement constitués.

Cependant, au cours de cette année 1938, nous avons observé que la floraison avait été extrêmement tardive. Les bourgeons floraux, apparus dès la fin d'août, ne s'ouvrirent que dans la deuxième quinzaine de septembre. Cette floraison tardive ne nous permit pas de récolter de graines. Or, pour obtenir un nombre de pieds suffisant pour une étude chimique, il était souhaitable de posséder des graines. Nous avons réussi à en obtenir, au cours de l'été 1939, dans les conditions suivantes : cette espèce d'*Artemisia*, comme d'ailleurs toutes celles de nos régions, est une plante qui fleurit à l'arrière-saison *dans la période des jours courts*, et il faut un mois d'octobre exceptionnellement chaud pour la voir fructifier. Mais si on diminue expérimentalement le temps d'irradiation lumineuse, on peut espérer avoir une floraison plus précoce et, par voie de conséquence directe, une fructification normale, pour peu que la température et la pluviosité du mois de septembre soient favorables. Ce procédé a été étudié par M. CHOUARD pour les plantes horticoles, pour le chrysanthème en particulier.

Nous reviendrons ultérieurement sur les détails de la technique employée, qu'il nous suffise de préciser qu'à partir de juin 1939 les jours furent artificiellement ramenés à huit heures d'ensoleillement. Dans ces conditions, les premiers bourgeons floraux apparurent et s'épanouirent en août et début septembre. Ce dernier mois fut très beau et très chaud, et on put récolter sur deux pieds de nombreux akènes parfaitement mûrs et bien développés.

Au début du printemps 1940, ces graines furent semées en serre avec les précautions habituelles. Elles germèrent normalement et, au début de l'été, il fut possible de les transplanter dans de petits pots de grès remplis de terreau léger ; ces jeunes plants passèrent le reste de l'année en serre.

Au printemps 1941, ils furent transportés sous châssis ; dans le courant

de l'année, ils furent changés de pots et, à la fin de cette année 1941, ces jeunes plants étaient déjà robustes.

Au début de la présente année 1942, il fut fait deux parts de ces plants : un premier lot constitué par 90 pieds fut transplanté en pleine terre dans un terrain bien préparé du jardin d'essai de Rennes ; un deuxième lot fut cultivé dans un terrain propice, à Plougoulm, dans le Léon (Finistère). Ceci dans le but de se rapprocher des conditions naturelles du développement de la plante.

Nous avons obtenu deux récoltes abondantes qui ont permis l'étude chimique.

b) CARACTÈRES BOTANIQUES. — Premier lot (Rennes) : les plantes présentent les caractères morphologiques généraux décrits par les systématiciens. De la souche partent, d'une part, de nombreuses racines grêles et, d'autre part, 4 ou 5 tiges florifères. A l'état jeune, la tige porte des feuilles bi- ou tripennatiséquées à segments légèrement obtus au sommet, les feuilles de la base et du tiers inférieur sont bien développées et pétioolées, les feuilles de la partie supérieure sont sessiles et le plus souvent bipennatiséquées. Les feuilles jeunes sont couvertes de poils donnant à l'ensemble une couleur vert grisâtre caractéristique.

Au moment de la floraison, les tiges portent plusieurs rameaux latéraux assez peu écartés du rameau central, donnant quelquefois un aspect de balai. A ce stade, la plante atteint 0 m.,60 à 0 m.,70, les tiges ne portent que peu de feuilles à la base ou même n'en portent plus, mais au sommet apparaissent des capitules ovoïdes oblongs, subsessiles penchés, le plus souvent unilatéraux en grappes arquées flexueuses, formant un panicule plus ou moins lâche à bractées entières bien développées.

Chaque capitule renferme 3 à 5 fleurs synanthérées. Les fruits sont de petits akènes lisses, nus. En réalité, sur tout le lot cultivé, on peut voir quelques différences entre les pieds. Certains sont particulièrement ligneux, d'aspect fruste et blanchâtre, très velus, à feuilles plus larges que dans le type moyen ; d'autres pieds, au contraire, sont nettement plus frêles, à feuilles à peine duvetées, la plante est nettement plus verte, à odeur plus fine, légèrement camphrée.

Deuxième lot (Plougoulm) : les pieds cultivés au bord de la mer, dans un terrain extrêmement bien préparé, sableux et salé, dans l'air marin, ont atteint une taille un peu plus élevée que ceux de Rennes : 0 m.,70 à 0 m.,80. Chaque souche donne encore 5 ou 6 tiges florifères bien fournies présentant les caractères morphologiques décrits précédemment, l'ensemble présentant un aspect plus tomenteux. Odeur de cinéol plus fine que la précédente et semblable à s'y méprendre à celle du *semen-contra* officinal.

Les caractères anatomiques seront donnés dans une prochaine note.

c) EXTRACTION, DOSAGE ET CARACTÉRISATION DE LA SANTONINE. — Le procédé suivi pour l'extraction est celui indiqué par l'un de nous avec Ch. ESTÈVE [15], légèrement modifié en 1936 [16].

On opère sur les capitules floraux non épanouis, par fractions de 40 gr. L'extrait benzénique est très voisin de 6 % et on retire environ 0,30 % de santonine pure (0,27 ; 0,29 ; 0,31 %).

La santonine isolée est bien cristallisée, P.F. : 170° ; $[\alpha]_D^{20} = -172^{\circ}4$ dans le chloroforme ; 2-4 dinitrophénylhydrazone rouge bien cristallisée, de P. F. : 266°. Le produit obtenu présente également toutes les réactions colorées classiques de la santonine.

Ajoutons que l'on a extrait, à côté de celle-ci, sous forme de petits

prismes d'aspect nacré, P.F. : 80-81°, la « brevifoline », qui n'est autre que la diméthoxy-2-4 oxy-6 acétophénone, ou encore diméthoxy-2-4 phloro-acétophénone.

d) ÉSSAI PHYSIOLOGIQUE. — En utilisant la méthode de J. TOSCANO-RICO [47] et faisant une étude semblable à celle pratiquée sur le semen-contra [48], la plante cultivée est de valeur satisfaisante et présente une toxicité bien supérieure à celle qui correspondrait à sa teneur en santonine seule.

CONCLUSIONS. — La tentative de culture d'*Artemisia Cina* Berg en Bretagne a parfaitement réussi du point de vue végétatif, mais semble être un échec relatif en ce qui concerne la teneur en santonine des capitules floraux. L'existence de variations saisonnières laisse cependant un espoir d'améliorer les rendements.

M.-M. JANOT,
Professeur.

M. CORMIER,
Professeur.

(Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et Laboratoire de Matière médicale de l'École de Médecine et de Pharmacie de Rennes.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GREENISH (H. G.) et PEARSON (C. E.). A new source of santonin. *Pharm. Journ.*, 1921, **106**, p. 2-3.
- [2] GREENISH (H. G.) et MAPLETHORPE. A further examination of *Artemisia brevifolia*. *Pharm. Journ.*, 1923, **111**, p. 94-95 et *Year Book of Pharm.*, 1923, p. 646-649.
- [3] SIMONSEN (J. L.). Santonin from *Artemisia maritima* Linn. (*A. brevifolia* Wall.). *Pharm. Journ.*, 1923, **111**, p. 632-634.
- [4] KRISHNA (S.) et VARMA (B. S.). Indian Artemisias. *Quart. Journ. of Pharm. and Pharmacol.*, 1933, **6**, p. 23-30.
- [5] VIEHOEVER (A.) et CAPEN (R. G.). New sources of santonin. *Journ. of amer. chem. Soc.*, 1923, **45**, p. 1941-1944.
- [6] JANOT (M.-M.) et GAUTIER (J.). Observations sur quelques *Artemisia* de Perse et en particulier sur leur teneur en santonine. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, **42**, p. 404-408.
- [7] QAZILBASH (N. A.). Les *Artemisia* de l'Afghanistan producteurs de santonine. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, **42**, p. 129-135.
- [8] HECKEL (Ed.) et SCHLAGDENHAUFEN (Fr.). De l'*Artemisia gallica* Willd., comme plante à santonine et de sa composition chimique. *C. R. Ac. Sc.*, 1885, **100**, p. 804-806.
- [9] MAPLETHORPE (C. W.). Note on *Artemisia gallica* Willd. *Pharm. Journ.*, 1924, **113**, p. 106.
- [10] MOUTON (R.). Dosages chimiques et rapides essais pharmacodynamiques du semen-contra. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1930.
- [11] COUTTS (J.). Santonin from Scottish grown *Artemisia*. *Pharm. Journ.*, 1929, **123**, p. 603-604.
- [12] COUTTS (J.). The seasonal variation of santonin in Scottish « *Artemisias* ». *Quart. Journ. Pharm. and Pharmacol.*, 1934, **7**, p. 392-405.
- [13] COUTTS (J.). Santonin in english and welsh *Artemisias*. *Quart. Journ. Pharm. and Pharmacol.*, 1936, **9**, p. 337-365.
- [14] VAN LAREN (A. J.). The cultivation of *Artemisia Cina* Berg. *Pharm. Journ.*, 1923, **111**, p. 634-632.
- [15] JANOT (M.-M.) et ESRÈVE (Ch.). Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra (deuxième mémoire). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, **40**, p. 280-286.
- [16] JANOT (M.-M.) et MOUTON (M.). Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra. Emploi de la 2-4 dinitrophénylhydrazine. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 708-713.
- [17] TOSCANO-RICO (J.). Sur l'emploi de l'*Ascaris humbricoides* comme réactif pharmacologique. Action de la nicotine. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, p. 948-920.
- [18] JANOT (M.-M.). Toxicité comparée de différents constituants du semen-contra pour l'ascaris du cheval (*Ascaris megaloccephala*). *Bull. Soc. Thérap.*, 1938, **43**, p. 166-170.

Sur le phénomène d'échange d'ions dit « permutation » en toxicologie.

On connaît le phénomène d'échange d'ions applicable, grâce aux silico-aluminates sodiques (zéolithes ou permittites), à la décalcification des eaux destinées à divers usages au laboratoire ou dans l'industrie.

Il est devenu classique d'enseigner que l'« adoucissement » des eaux « dures » repose sur la réaction réversible



Z désignant le bloc silico-aluminique caractéristique de la zéolithe naturelle ou synthétique utilisée et [A] l'anion neutralisant l'ion calcium dans l'eau à purifier.

L'équation lue de la gauche vers la droite représente l'adoucissement proprement dit ou la *décalcification* de la solution, tandis que la même expression considérée de droite à gauche traduit la phase de *régénération* de la zéolithe épuisée lorsqu'on la soumet à l'action d'une saumure concentrée en chlorure de sodium par exemple.

Le lecteur trouvera dans diverses publications (1, 2) une étude détaillée des zéolithes qu'il a été possible de se procurer sur le marché français peu avant 1940, avec une importante bibliographie de la question.

Ici, nous nous proposons simplement de relater quelques essais de fixation des cations toxiques, par ces intéressants assemblages atomiques. L'idée n'en est peut-être pas récente puisque la fixation de certains métaux lourds par les silico-aluminates est signalée par ADAMS (3) depuis 1930 dans la revue « *Water* », mais il a semblé opportun de renouveler des expériences intéressantes du point de vue toxicologique, en faisant connaître simultanément une nouvelle méthode d'étude des zéolithes, la méthode dite « à volume variable ».

PRINCIPE DE LA MÉTHODE DITE « A VOLUME VARIABLE » POUR L'EXAMEN DES ZÉOLITHES.

Sur une épaisseur donnée de zéolithe, on fait passer, avec une vitesse constante, une solution titrée de chlorure de calcium. On note le volume de l'effluent dès qu'il présente, à la sortie du dispositif, les caractères de l'ion calcium ; soit V_0 ce volume.

On poursuit l'expérience en notant les variations du titre en calcium en fonction du temps, jusqu'au moment où la teneur de la solution

1. LÉON MACABET. Les zéolithes et les phénomènes d'échanges d'ions. *Thèse Doct. Univ. (Pharmacie)*, Montpellier, 1940, 202 pages, 35 tableaux, 18 graphiques.

2. R. DOLIQUE et L. MACABET. Etude sur quelques zéolithes naturelles et synthétiques. I. Déterminations préliminaires : essais physiques et analyses chimiques. (A paraître, *Bull. Soc. chim. de France*.)

Ibid. II. Echange sodium \rightleftharpoons calcium par la méthode dite à « volume constant ». (A paraître, *Bull. Soc. chim. de France*.)

Ibid. III. Echange sodium \rightleftharpoons calcium par la méthode dite à « volume variable ». (A paraître, *Bull. Soc. chim. de France*.)

3. ADAMS. *Water*, 1930, 32, n° 381, p. 415-419.

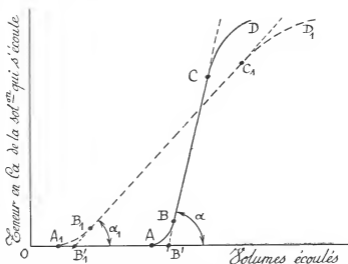
sortante devient égale à celle de la solution entrante. A cet instant, on a épuisé le pouvoir d'échange de la zéolithe.

On représente enfin sur un graphique (graphique I) les variations de la teneur en calcium de la solution qui s'écoule en fonction du volume des liquides écoulés.

Le palier $OA = V_0$ de la courbe figurative est d'autant plus long que la capacité d'échange de la zéolithe est élevée.

La pente de la portion rectiligne BC qui lui fait suite après un raccordement plus ou moins accusé, ou si l'on veut la valeur numérique de l'angle α , varie dans le même sens que la rapidité d'action de la zéolithe (*vitesse d'échange*).

Si, au contraire, le palier OA_1 est court et l'angle α_1 petit, la zéolithe est mauvaise (faible pouvoir d'échange et grande inertie).



GRAPHIQUE I. — Capacité d'échange (OA) et vitesse d'échange (angle α) d'une zéolithe.

APPLICATION TOXICOLOGIQUE.

La solution centinormale du cation toxique considéré est placée dans l'appareil régulateur de débit, d'où elle s'écoule à la vitesse de 100 cm³/heure à travers un tube de zéolithe contenant 1 gr. de produit.

A la sortie du tube de zéolithe, on recueille le liquide, par fractions de 10 cm³, tant que celui-ci est totalement épuré par l'échangeur. Le contrôle est effectué à l'aide d'un réactif sensible approprié.

Lorsque la zéolithe commence à laisser passer une partie du cation, on recueille le liquide par fractions de 50 cm³, volume sur lequel on fait un dosage ; on suit ainsi la concentration (en milliéquivalents par litre) de la liqueur qui s'écoule, en fonction des volumes écoulés.

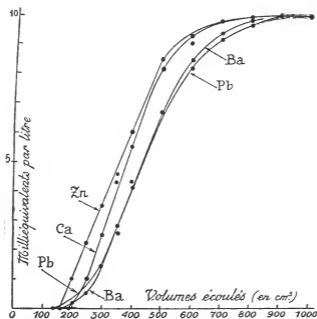
Nos expériences ont porté sur 4 cations toxiques : le zinc, le baryum, le mercure et le plomb. Pour chacun d'eux, nous allons mentionner rapidement les réactifs indicateurs et les procédés de dosage adoptés.

Pour le zinc, le réactif indicateur était constitué par une solution de

ferrocyanure de potassium à 6 %. 2 cm³ de ce réactif donnent encore un trouble de ferrocyanure de zinc perceptible dans 10 cm³ d'une solution de zinc à la concentration de N/10.000. Le dosage est effectué à l'aide d'une solution de ferrocyanure à 12 gr. par litre environ, étalonnée elle-même à l'aide d'une solution titrée de zinc.

Pour le *baryum*, le réactif est constitué par une solution de sulfate de sodium à 10 %, donnant un trouble net avec une solution de baryum à N/10.000 et le dosage est poursuivi classiquement par pesée du sulfate de baryum.

Dans le cas du *mercure*, le réactif indicateur est l'hydrogène sulfuré ; la



GRAPHIQUE II. — Echange sodium-calcium (baryum, plomb, zinc).

coloration noire est encore sensible avec une solution de nitrate mercurique N/20.000.

Nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer le dosage du mercure, pour la raison majeure que le cation mercure sort de l'appareil à zéolithe dès les premiers moments du fonctionnement de celui-ci, démontrant ainsi pratiquement l'inefficacité d'un tel filtre pour ce cation.

Pour le *plomb*, la sensibilité de ce même indicateur gazeux s'étend, pour une solution de nitrate, jusqu'à la concentration N/40.000. Le dosage fut effectué par les procédés connus de néphélométrie, dans le cas des faibles teneurs, et par pesée du sulfate de plomb dans les autres cas.

RÉSULTATS. — Les cations toxiques étant amenés en solution N/100 par l'intermédiaire des chlorures (Zn, Ba) ou des nitrates (Hg, Pb) correspondants, le tableau suivant donne les titres des solutions recueillies et le graphique permet leur comparaison immédiate.

Nous en avons rapproché les résultats fournis par la solution calcique.

Titres des solutions (en milliéquivalents par litre)
en fonction des volumes écoulés.

VOLUMES écoulés	CATIONS				
	Ca	Zn	Ba	Hg ++	Pb
0-50 cm ³ .	490 cm ³ sans Ca.	460 cm ³ sans Zn	450 cm ³ sans Ba.	Passe presque immédiatement. Mauvais usage.	430 cm ³ sans Pb
100					
150					
200					
250					
300					
350					
400					
500					
600					
700	9,8	9,8	9,4		9,2
800	9,9	9,8	10		9,7
900	10	10	10		10
1.000	10	10	10		10

CONCLUSIONS.

Le zinc, le plomb et le baryum peuvent être retenus sur filtre à zéolithe au même titre et dans la même mesure que le calcium d'une eau dure.

D'après le graphique II ci-joint, le plomb et le baryum semblent être fixés en plus grande quantité que le calcium si l'on considère les surfaces situées au-dessus des courbes représentatives.

En fait, et du point de vue toxicologique qui seul nous intéresse ici, ce faible avantage est illusoire : les paliers de ces courbes sont plus courts dans le cas de ces deux cations toxiques. C'est-à-dire que, toutes choses égales d'ailleurs, le plomb et le baryum sortent du filtre plus tôt que le calcium.

D'autre part, nous ignorons tout des phénomènes de fixation sélective qui se produiraient peut-être dans le cas — pratique — où ces différents cations seraient en présence les uns des autres. C'est un problème que nous n'avons pas abordé mais dont nous soupçonnons l'intérêt.

Quant au mercure, le tableau montre qu'il n'est aucunement retenu sur une zéolithe sodique, du moins lorsqu'on l'introduit sous la forme d'un sel d'acide fort. Ce phénomène s'explique par la dissociation prononcée de ces sels à l'état dissous ; le caractère acide de leurs solutions est bien connu et connue est également la sensibilité des silico-aluminates synthétiques à l'action des acides. Leur individualité disparaissant au contact de telles solutions, leurs propriétés s'évanouissent en même temps, y compris leur pouvoir d'échange.

R. DOLIQUE,
Professeur.

L. MACABET,
Docteur en Pharmacie.

(Laboratoire de Chimie minérale
de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.)

Dosage biochimique de l'ésérine
par mesure de son action anticholinestérasique.
Applications en Matière médicale et en Pharmacie.

DEUXIÈME MÉMOIRE

Dans un précédent mémoire (1) nous avons apporté les bases d'une technique simple et précise permettant de doser de petites quantités d'ésérine (de 1 à 50 γ) par la mesure de l'effet inhibiteur de cet alcaloïde sur la cholinestérase du sérum, au moyen d'une méthode de titration chimique, alcalimétrique.

Dès maintenant, nous voulons donner succinctement les bases d'application de cette méthode dans les sciences pharmacologiques, où elle peut être d'une grande utilité, 1° pour le dosage de l'ésérine dans les préparations officinales à base de cet alcaloïde (solutions, granules) ; 2° pour le titrage de l'activité de la drogue naturelle (fève de Calabar) ; 3° de plus, dans son principe, cette méthode est applicable au dosage d'autres alcaloïdes qui sont doués aussi de pouvoir anticholinestérasique plus ou moins accentué.

I. — APPLICATION AU DOSAGE DE L'ÉSÉRINE DANS LES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES (SOLUTIONS ET GRANULES).

Nous n'aurons pas à insister longuement sur ce point, renvoyant aux nombreux chiffres justificatifs de la méthode donnés précédemment, qui indiquent la possibilité de doser avec une grande exactitude l'ésérine en solution pure (sulfate, salicylate ou ésérine-base).

Dans le cas de solutions, il suffira de diluer suffisamment pour avoir une quantité de 5 à 20 γ environ d'ésérine dans la prise d'essai sur laquelle sera fait le dosage, et en opérant comme il a été indiqué dans le premier mémoire.

Dans le cas des granules, nous avons fait des essais sur des granules de sulfate d'ésérine, à 1 milligr. Le mode opératoire suivant peut être conseillé :

Le granule est broyé dans quelques cm³ d'eau chaude (s'il s'agit de granules d'ésérine-base il convient de traiter par quelques cm³ d'eau acidulée par quelques gouttes d'acide sulfurique à 5 %, ou de solution d'acide trichloracétique à 5 %, pour obtenir la dissolution de l'alcaloïde).

Puis on complète à 100 cm³ avec de l'eau distillée, on agite et on filtre. On prélève, pour faire l'essai en double, 1 cm³ et 2 cm³ du filtrat, sur lesquels on fait le dosage de l'ésérine comme il a été indiqué précédemment.

Ci-dessous sont rapportés les résultats d'essais, selon cette technique, effectués sur des granules de sulfate d'ésérine (marque H.).

II. — APPLICATION A L'ÉTUDE DE LA DROGUE NATURELLE, LA FÈVE DE CALABAR.

La même technique est susceptible de s'appliquer au titrage de l'activité pharmacodynamique de la fève de Calabar, bien qu'ici, en ce qui concerne le dosage de l'ésérine proprement dite, des difficultés surgissent du fait de la complexité de la drogue et du mélange d'alcaloïdes qu'elle contient, dont l'activité n'est pas identique, en particulier de la présence de

1. Bull. Sc. pharmacol., 1942, 49, p. 141-145.

	CHIFFRE THÉORIQUE (en éserine) en γ	CHIFFRE TROUVÉ (en éserine) en γ	TENEUR CALCULÉE du granule (en sulfate d'éserine) en milligramme
Dosage sur 1 cm ³	7,3	8	1,09
Dosage sur 2 cm ³	14,6	14,5	0,99
Dosage sur 1 cm ³	7,3	8	1,09
Dosage sur 2 cm ³	14,6	14,6	1

génésérine (POLONOVSKI et NITZBERG) qui préexisterait dans la graine naturelle et dont l'action inhibitrice de la cholinestérase est bien moins intense que celle de l'éserine, sans parler d'autres alcaloïdes de moindre importance (éséramine, éséridine, etc.).

Sous réserve d'études que nous poursuivons sur ce sujet, dans le cas plus compliqué du produit naturel, nous indiquerons seulement dès aujourd'hui que les liquides d'extraction par l'alcool (à froid ou à chaud), par la solution d'acide trichloracétique à froid, selon la technique préconisée par G. FLORENCE (2) pour la séparation des alcaloïdes en toxicologie, ou enfin simplement par l'eau à chaud et même à froid, donnent des taux (calculés en éserine) très nettement plus élevés que ceux que l'on attendrait d'après la teneur habituellement rencontrée en alcaloïdes totaux dans ce produit naturel.

Il y a là un fait intéressant que nous tenons à signaler dès maintenant, avant d'essayer de l'expliquer par les recherches plus approfondies que nous poursuivons.

III. — APPLICATION DE LA MÉTHODE AU DOSAGE D'AUTRES ALCALOÏDES DOUÉS DE POUVOIR ANTICHOLINESTÉRASIQUE (GÉNÉSÉRINE PAR EXEMPLE).

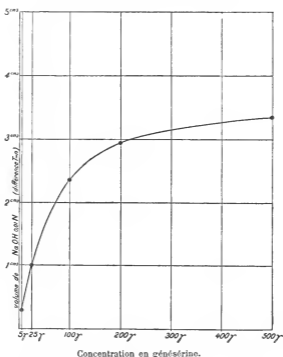
L'éserine, bien qu'étant l'alcaloïde le plus actif quant au pouvoir inhibiteur sur la cholinestérase, partage cette propriété avec quelques autres : la *génésérine* qui a un effet beaucoup moins accentué, cependant ; la *dihydroxycodéinone* dont l'action sensibilisante à l'acétylcholine sur le muscle de sangsue a été démontrée par G. DASTUGUE (3), la *codéine*, la *morphine*, l'*héroïne*, etc... La méthode que nous avons mise au point pour l'éserine sera susceptible de s'appliquer aussi au titrage de ces alcaloïdes anticholinestésiques.

A titre d'exemple, voici un essai de dosage de la génésérine par cette technique. Ci-contre (*graphique*) est reproduite la courbe d'étalonnage en fonction des concentrations en génésérine. On remarque, en la comparant avec celle donnée précédemment (premier mémoire) pour le cas de l'éserine, qu'elle se trouve bien au-dessous de cette dernière ; l'inhibition cholinestérasique demande, avec la génésérine, des concentrations bien plus fortes. Il conviendra donc de prélever des quantités plus grandes pour le dosage (20 à 1.000 γ).

Nous ne voulons pas insister plus longuement, aujourd'hui, sur l'intérêt d'une telle technique, même en dehors du dosage de l'éserine elle-même, pour laquelle elle aura cependant le maximum d'exactitude et

2. Bull. Soc. chimique, 1927, (4^e s.), 41, p. 1242.

3. G. DASTUGUE et A. BRESSON. Bull. Sc. pharmacol., 1940, 47, p. 25-28.



GRAPHIQUE II. — Courbe d'étalonnage (génésérine) montrant l'effet inhibiteur en fonction de la teneur en génésérine.

RESULTATS DES DOSAGES	QUANTITÉ théorique en γ	QUANTITÉ trouvée en γ	ERREUR relative p. 100
Sur solution de salicylate de génésérine.	50	52	+ 4
	300	280	- 6,6
	80	75	- 6,25
	150	145	- 3,3

de sensibilité, mais aussi pour l'étude d'autres alcaloïdes dont nous poursuivons par ce moyen l'étude.

Nous envisageons aussi, dans des recherches en cours, son application en toxicologie pour la détection et le dosage éventuel de ces divers alcaloïdes.

D. VINCENT,
Professeur agrégé.

M^l^{le} A. MAUGEIN,
Pharmacien.

(Laboratoires de Matière médicale et de Chimie biologique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.)

La production expérimentale du rachitisme chez le jeune cobaye à l'aide de régimes à base d'épinards frais ou desséchés.

Le rat blanc et le cobaye se comportent de façon très différente quand ces animaux sont maintenus à l'obscurité et soumis à des régimes exclusifs, carencés en vitamine D et présentant un déséquilibre phosphocalcique accentué. Alors que le jeune rat offre rapidement et régulièrement du rachitisme typique, le jeune cobaye, pris dans des conditions d'âge comparables, se montre réfractaire aux lésions osseuses rachitiques (1), en dépit de troubles humoraux identiques (2) qui aboutissent à la production de troubles ostéodystrophiques voisins du scorbut (3).

A la vérité, comme l'a établi M^{me} L. EMERIQUE au laboratoire de M. JAVILLIER, le cobaye peut, comme le rat, devenir rachitique (4). Le cobaye pouvant être sevré plus rapidement que le rat, il suffit de prendre des sujets très jeunes (de 100 à 120 gr.) et de les soumettre au régime rachitigène 2965 de STEENBOCK et BLACK (5), composé de :

Semoule de maïs	76 %
Poudre de gluten	20 %
Chlorure de sodium	4 %
Carbonate de calcium	3 %

donné *ad libitum* et complété par une addition quotidienne de 50 gr. d'épinards frais. La richesse en provitamine A de ceux-ci paraît exagérer les effets de la carence en vitamine D du régime de base. Mc COLLUM, SIMMONS, SHIPLEY et PARK (6) ont établi, en effet, le rôle favorisant de la vitamine A dans la production du rachitisme expérimental ; JAVILLIER et M^{me} EMERIQUE-BLUM (7) ont ultérieurement confirmé ce rôle et souligné l'antagonisme des vitamines A et D.

*
**

Reprenant l'étude de ce problème, nous avons fait les observations suivantes (8) :

Les rats de 30 à 50 gr., soumis au régime STEENBOCK et BLACK initial, n'accusent que peu ou pas de croissance; le rachitisme apparaît cependant avec une grande régularité et, vers le dix-septième jour, est tout à fait typique. L'addition d'épinards permet une bonne croissance et hâte l'apparition des lésions osseuses ; celles-ci se manifestent en une semaine ; dans ce cas, les résultats sont très comparables à ceux que l'on obtient avec le régime RANDOIN-LECOQ.

Les cobayes de 100 à 120 gr. soumis au régime sans épinards n'offrent que de faibles croissances, mais ne présentent jamais de lésions rachitiques ; l'absorption quotidienne de 4 cm³ de jus de citron pour combattre un scorbut éventuel ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats. Par

1. L. RANDOIN et R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **191**, p. 732.

2. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, p. 399.

3. R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **193**, p. 442.

4. L. EMERIQUE. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **205**, p. 879.

5. H. STEENBOCK et A. BLACK. *Journ. of biol. Chem.*, 1925, **64**, p. 263.

6. E. V. Mc COLLUM, N. SIMMONS, P. G. SHIPLEY et E. A. PARK. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, **47**, p. 507.

7. M. JAVILLIER et L. EMERIQUE-BLUM. *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 289.

8. R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 189.

contre, les cobayes de même poids, recevant le régime STEENBOCK et BLACK additionné de feuilles fraîches d'épinards, se développent régulièrement et le rachitisme apparaît très net, entre le quinzième et le vingtième jour. La croissance se poursuit habituellement jusqu'aux environs de 160 à 180 gr., puis les cobayes se cachectisent et meurent au bout de deux mois en présentant des troubles ostéodystrophiques analogues à ceux que nous avons observés antérieurement sur des cobayes plus âgés.

La consommation du régime STEENBOCK et BLACK par les cobayes est, selon leur poids et dans les conditions précisées plus haut, de 10 à 20 gr. ; celle des épinards frais de 25 à 35 gr. L'humidité de ces épinards varie, d'après nos dosages, de 88,5 à 85 %. Nous devons donc retenir au maximum un apport de 5 gr. de matières sèches d'épinard, soit environ le tiers ou le 1/5 de la ration totale, ce qui représente au plus, pour 100 gr. de produit sec, 140 à 230 gr. d'épinards frais consommés.

*
* *

Les maladies par déséquilibres minéraux étant intimement liées aux modifications humorales des dérivés phosphorés, nous avons dosé ceux-ci, à l'aide de techniques appropriées (9), dans les muscles des rats et des cobayes normaux (au régime varié), ainsi que dans le muscle des sujets rachitisés par le régime STEENBOCK et BLACK additionné d'épinards frais, et même, chez le rat, en l'absence d'épinards. Parallèlement, nous avons déterminé dans le muscle le taux des composés réducteurs glucidiques, celui de l'acide lactique (10), ainsi que la réserve alcaline (11) sur le plasma des mêmes animaux. La moyenne des résultats obtenus (portant chaque fois sur 24 cobayes et sur un nombre plus grand de rats) est donnée dans le tableau suivant; les taux de composés phosphorés sont exprimés en milligrammes de phosphore pour 100, ceux des composés réducteurs et de l'acide lactique en milligrammes pour 100 et la réserve alcaline en centimètres cubes de CO₂ pour 100.

En accord avec les modifications précédemment observées dans le muscle du rat soumis au régime rachitigène RANDOIN-LECOQ, le régime de STEENBOCK

	COBAYES		RATS		
	normaux (régime varié)	rachitiques (régime avec épinards frais)	normaux (régime varié)	rachitiques (régime avec épinards frais)	rachitiques (régime sans épinards)
Orthophosphates	73	75,5	72	79	77
Acide créatinephosphorique	19	40	15	14	12
Acide adénylpyrophosphorique	22	19	29,5	19	20
Esters facilement hydrolysables	21	19	17,5	15	18
Phosphore total acido-soluble	189	178	191	169	175
Composés réducteurs glucidiques totaux.	179	177	182	175	179
Acide lactique	194	180	189	201	192
Réserve alcaline	47,3	61,5	43,1	65,3	51,9

9. R. DUFFAU. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, 43, p. 577.

10. TR. CAHN, J. HODGET et R. JACQUOT. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, p. 205.

11. D. D. VAN SLYKE. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, 52, p. 493.

et BLACK (additionné ou non d'épinards frais) entraîne, aussi bien chez le rat que chez le cobaye, une augmentation du taux des orthophosphates en même temps qu'une chute du phosphore total acido-soluble et des composés phosphorés labiles (12). L'élévation de la réserve alcaline montre, par ailleurs, que l'alcalose joue un rôle important dans l'évolution du rachitisme expérimental.

*
* *

Est-il permis de dire que la production du rachitisme chez le cobaye est due à la forte proportion de provitamine A introduite dans le régime par addition d'épinards frais? Il faudrait pour cela que le phénomène se produisît quelle que fût la source de provitamine A employée, l'apport quantitatif étant du même ordre. Pour nous en rendre compte, nous avons, au cours d'une nouvelle série d'essais (13), utilisé trois sources d'épinards : des épinards frais n'ayant subi aucune modification ; des épinards séchés sous vide, ultérieurement pulvérisés et tamisés ; enfin, une préparation obtenue par cuisson d'un mélange d'épinards, d'amidon, de sucre de SOXHLET et d'eau, en atmosphère de gaz inerte, suivie d'un pulpage et d'une évaporation sous vide. Terminé, ce dernier produit correspondait approximativement à quatre fois son poids d'épinards frais.

Les régimes suivants furent donc constitués, dans lesquels les épinards entraient sous les formes sèches précédentes, des témoins recevant le régime initial de STEENBOCK et BLACK additionné d'épinards frais :

	I (grammes)	II (grammes)
Semoule de maïs	31	0
Poudre de gluten].	20	20
Epinards desséchés	45	0
Préparation amyliacée d'épinards	0	76
Chlorure de sodium	1	1
Carbonate de calcium.	3	3

Ainsi que nous l'avons calculé plus haut, le premier régime type comporte une proportion utile maximum de 250 gr. d'épinards frais pour 100 gr. du mélange supposé sec ; les deux régimes nouveaux renferment, pour 100 gr. secs, environ 300 gr. d'épinards calculés *frais*. Les traitements auxquels les épinards furent soumis étant aussi peu destructeurs que possible, on peut en conclure que la proportion de provitamine A est au moins aussi forte dans les deux nouveaux régimes que dans le régime de base additionné d'épinards frais.

Des cobayes de 100 à 120 gr., maintenus à l'obscurité, reçurent ces divers régimes, complétés, pour les sujets ne recevant pas d'épinards frais, par 2 à 4 cm³ de jus de citron ou bien 1 à 2 cm³ d'une solution récente d'acide ascorbique à 1 p. 1.000. Le régime 2965 de STEENBOCK et BLACK (avec addition d'épinards frais) permettait, comme précédemment, d'observer à la radiographie des lésions osseuses typiques et tenaces, apparaissant du quinzième au vingtième jour et se développant ensuite, toujours très nettes, au delà d'un mois et demi. Le régime I, aux épinards desséchés, malgré sa forte teneur en épinards, ne nous a permis d'observer radiographiquement que de très légers écarts diaphyso-épiphysaires, ne

12. R. DUFFAU. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1937, p. 124. — R. LECOQ et R. DUFFAU. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 428, p. 619.

13. R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1942, 214, p. 324.

pouvant être assimilés aux lésions rachitiques. La substitution aux épinards, de carottes séchées (riches en carotène), dans les mêmes conditions, ne nous a pas donné de meilleurs résultats. Avec le régime II (renfermant la préparation amylicée d'épinards), des lésions rachitiques apparurent normalement du quinzième au vingtième jour, moins prononcées toutefois qu'avec le régime aux épinards frais et guérissant spontanément en période de croissance, aux environs du trentième jour.

Une forte proportion d'épinards, apportant sous forme fraîche ou sèche une même quantité de provitamine A, peut donc se comporter de manière très différente selon l'état physique dans lequel se trouve le support végétal. L'état frais s'oppose à l'état sec et tout porte à croire que la dessiccation en milieu colloïdal (amylicé) atténue la destruction d'un principe inconnu favorisant, plus que la provitamine A, l'éclosion du rachitisme.

CONCLUSIONS. — Utilisant le régime rachitigène de STEENBOCK et BLACK additionné d'épinards frais, nous avons, comme M^{lle} EMERIQUE, obtenu, chez le cobaye, aussi bien que chez le rat, un rachitisme expérimental typique. L'addition d'épinards frais accélère d'ailleurs chez le rat l'apparition des lésions rachitiques normalement provoquées à l'aide du régime de STEENBOCK et BLACK. En l'absence d'épinards frais, ce régime ne permet chez le cobaye que de courtes survies et n'entraîne pas l'apparition de lésions rachitiques.

L'étude comparative du plasma sanguin et des constituants musculaires, chez des cobayes et des rats rachitisés à l'aide de ce régime et chez des animaux de même poids recevant une nourriture variée, nous a montré que l'apparition du rachitisme s'accompagne, dans le sang, d'une élévation de la réserve alcaline, et dans le muscle, d'une augmentation du taux des orthophosphates, ainsi que d'une chute du taux du phosphore total acido-soluble et des composés phosphorés labiles. Les proportions de composés réducteurs glucidiques et d'acide lactique sont peu changées.

Pour un apport sensiblement égal de provitamine A sous des formes variées d'épinards, les résultats obtenus sont très différents selon que les épinards sont donnés soit à l'état frais, soit sous forme de préparation desséchée dans le vide en milieu amylicé rendu colloïdal par cuisson, soit encore sous forme de poudre d'épinards séchés simplement sous vide, puis pulvérisés. Dans les conditions précédemment précisées, les épinards frais assurent le développement d'un rachitisme stable, les épinards desséchés en milieu colloïdal ne permettent que l'apparition d'un rachitisme fugace, guérissant spontanément, alors que les épinards simplement séchés sous vide ne donnent pas de rachitisme radiographiquement appréciable.

Il est donc probable que, conjointement au déséquilibre phosphocalcique et vitaminique A et D du régime (les effets de la carence en vitamine D se trouvant exagérés par la richesse en provitamine A), intervient chez le cobaye un facteur ou un processus physiologique inconnu favorisant l'apparition du rachitisme expérimental, dont les lésions osseuses semblent, ainsi que nous l'avons montré ci-dessus et par ailleurs (14), sous la dépendance de l'alcalose.

Raoul LECOQ.

(Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye.)

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

Chimiothérapie. Un vol. grand in-8°, iv-123 pages. Travaux de l'*Institut de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Paris*, publiés sous la direction de M. LOEPER. Prix : 45 francs. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1942. — Ce volume réunit, sous les auspices de l'Institut de Thérapeutique de la Faculté de Médecine, les travaux élaborés par cinq professeurs, spécialisés dans des domaines différents.

Tout d'abord, R. LEGROUX étudie *Le sulfamide dans la thérapeutique des plaies* (plaies de guerre en particulier); il envisage presque exclusivement le « 1162F » ou para-aminophényl-sulfamide, employé par voie buccale et en soupoudrages locaux. Il cite, en terminant, le professeur LENORMANT : Cette médication « constitue l'arme la plus puissante dont nous disposons pour prévenir et combattre l'infection traumatique ».

R. HAZARD passe en revue *Les sympatholytiques de synthèse*, classe nouvelle comprenant des dérivés du dioxane (833F et 933F) et du coumarane (878F), des phénoxyéthylamines et des éthers du diphényle (1262F); il en précise les résultats expérimentaux et les applications thérapeutiques.

Les œstrogènes de synthèse sont exposés par C. SANNIÉ. A côté des hormones naturelles (folliculine ou œstrone, œstriol, équiline, etc.) on a pu préparer de nombreux esters de celles-ci et aussi des œstrogènes non synthétiques, les uns dérivés du phénanthrène, les autres du stilbène.

J. RÉGNIER, sous le titre *Les derniers dérivés de l'opium*, envisage les dérivés récents de la morphine, de la codéine et de la thébaïne, puis la génomorphine, enfin les divers sels organiques de morphine dont l'étude est si activement poursuivie, depuis 1935, à son laboratoire.

Enfin, L. JUSTIN-BESANÇON traite des *Vitamines nicotiniques en thérapeutique*. Ces vitamines, hydrosolubles et relativement très stables, préventives de la pellagre, sont l'acide et l'amide nicotiniques; une demi-douzaine de leurs dérivés participent des mêmes propriétés antipellagreuces.

Comme on peut en juger par ce bref compte rendu, les auteurs se sont efforcés de mettre à la portée du chimiste, du biologiste et du thérapeute, les données relatives à l'étude et aux applications des principaux groupes de médicaments synthétiques nouveaux. R. WEITZ.

MOURIQUAND (Georges). **Vitamines et carences alimentaires.** Un vol. de 462 pages avec 65 hors-texte. Prix : 60 francs. Collection *Sciences d'aujourd'hui* dirigée par André GEORCK, éditions Albin MICHEL, Paris, 1942. — C'est en 1913 que l'auteur, en collaboration avec E. WEILL, entreprit ses premières recherches sur les vitamines. Il fut incontestablement en France un précurseur; mais ce fut surtout la notion « clinique » des maladies par carence qui retint son attention. « Les maladies par carence, écrivait-il, sont des affections qui ne relèvent ni de l'inanition simple, ni de l'infection, ni de l'intoxication au sens classique du mot, mais d'un manque, d'une carence d'une ou de plusieurs substances minimales indispensables à la nutrition (vitamines, amino-acides, substances minérales agissant à faibles doses, etc.). » La situation alimentaire actuelle pose avec une netteté et une particulière urgence cette question de la carence ainsi envisagée, où les avitaminoses ont une part importante, mais non exclusive comme dans l'expérimentation

physiologique. Ce sont précisément les problèmes cliniques, diététiques et thérapeutiques liés à l'étude des principales vitamines qui se trouvent ici exposés et développés, les notions physiologiques concernant les vitamines et les avitaminoses expérimentales n'étant que brièvement rappelées. La complexité d'un tel sujet est extrême; car la carence de nos rations n'est jamais localisée à une seule substance minimale; presque toujours, dans les cas humains, il y a pluri-avitaminose, et le déséquilibre porte sur l'ensemble des éléments du régime. Il faut, pour ne pas risquer de se perdre dans un tel labyrinthe, être conduit par un guide sûr, comme le professeur MOURIQUAND, chez qui le clinicien se double d'un expérimentateur toujours en éveil, d'un animateur incomparable dont les élèves accroissent la possibilité d'observation. L'ouvrage se subdivise en deux parties : la première traite des problèmes biocliniques et diététiques liés à l'étude des vitamines A, B, C, D, P-P; E, P, K, H, T; la seconde étudie la répercussion des restrictions actuelles sur les grands problèmes alimentaires. Nous n'en saurions donner qu'un faible aperçu au cours d'un si bref exposé; on y trouvera non seulement la description des carences affirmées, mais encore celle des précarences, des dystrophies inapparentes qui risquent si souvent d'être méconnues, des paravitaminoses rebelles à l'action des vitamines. Soulignons encore les chapitres traitant du terrain carencé, des hormones et des vitamines, de la question du pain, des conserves, des rapports de l'alimentation avec les diverses activités sportives et intellectuelles, le problème de l'alcool aliment, etc. Et félicitons le professeur MOURIQUAND de son œuvre pour une large part si personnelle.

R. LECOQ.

FLANDIN (Charles) et GUILLEMIN (Jean). **L'intoxication oxycarbonée (Etude clinique et thérapeutique)**. Un vol. in-8° carré, 156 pages. Collection *Médecine et Chirurgie, Recherches et Applications*. Prix : 34 francs. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1942. — Depuis quelque temps, pendant l'hiver 1940-1941 en particulier, les intoxications par l'oxyde de carbone ont été relativement très nombreuses. Ayant précédemment amassé, sur ce sujet, une documentation abondante, les auteurs ont jugé utile de la condenser, puis de la faire éditer pour permettre à chacun de connaître et d'éviter les sources d'intoxication. Ils insistent sur les complications et les séquelles, ainsi que sur les formes chroniques, souvent méconnues.

Signalons, dans l'ordre du livre, les principaux chapitres :

Formation et propriétés de CO; mécanisme et évolution de l'intoxication; dose toxique. Recherche de CO dans l'air et dans le sang. Sources d'oxyde de carbone (mines grisouteuses, volcans, fours à chaux, appareils de chauffage, tunnels mal ventilés, gaz d'éclairage, explosifs, moteurs, etc.). Intoxication aiguë (coma oxycarboné) et intoxication chronique; modifications du sang; complications respiratoires, cardiaques, rénales, nerveuses, etc. L'oxyde de carbone chez les sujets normaux et dans les états pathologiques (CO endogène, oxycarbonémie des fumeurs). Pronostic; diagnostic; anatomie pathologique. Traitement : divers procédés de respiration artificielle; oxygène et carbogène; masques et appareils à inhalation. Thérapeutique adjuvante : spartéine, adrénaline, éphédrine, analeptiques cardio-respiratoires, saignée et transfusion, etc.

Enfin un dernier chapitre traite de la prophylaxie et des dispositifs de secours.

Ce petit livre met bien au point un sujet toujours actuel, qui, depuis Claude BERNARD jusqu'aux auteurs, en passant par GRÉHANT, OGIER et KOHN-ABREST, DESGREZ et NICLOUX, BALTHAZARD, ACHARD et tant d'autres, a fait l'objet en France d'études nombreuses et approfondies.

R. Wz.

FABRE (R.). **La Toxicologie, ses buts, ses méthodes.** Un vol. in-16, 120 pages. Collection « *Que sais-je?* ». Prix : 12 francs. Presses Universitaires de France, édit., 108, boul. Saint-Germain, Paris, 1942. — Dans un petit volume de 120 pages, l'auteur s'est appliqué à condenser tout ce qui a trait à la Toxicologie, science peu ou pas assez connue, expliquée avec clarté dans cet ouvrage de vulgarisation.

Ce sont d'abord quelques notions générales sur la science des poisons, simple auxiliaire, à l'origine, de la médecine légale, ayant pris, aujourd'hui, une place plus importante, puisque devenue science sociale. En effet, l'auteur développe les rapports de la Toxicologie moderne avec la Médecine légale, l'Hygiène générale, industrielle, alimentaire, la Phytopharmacie et la Biologie. Il donne des exemples de localisation de divers toxiques dans les organes et les tissus.

Les techniques physiques, chimiques et physiologiques employées pour la détection des toxiques dans les milieux les plus divers font l'objet du dernier chapitre, qui se termine par une classification des poisons, basée sur l'action de ceux-ci sur les divers constituants du sang.

Ouvrage de lecture facile et agréable, qui permet d'acquérir une connaissance plus exacte et plus développée de la Toxicologie. R. Wz.

BROCQ-ROUSSEU (D.) et FABRE (R.). **Les toxalbumines.** Un vol. grand in-8°, 72 pages. *Actualités scientifiques et industrielles.* (N° 918). *Exposés de Toxicologie et d'Hygiène industrielle.* Prix : 35 francs. HERMANN et C^e, édit., Paris, 1942. — Dans ce fascicule, les auteurs étudient successivement les toxalbumines animales (venins des crapauds, des reptiles, etc., toxalbumines des sérums), végétales (ricin, Légumineuses, Champignons, etc.), ou microbiennes, y compris celles qui déterminent des intoxications alimentaires.

Dans une forme à la fois condensée et claire, tout en conservant le plan des leçons professées aux étudiants des Facultés et grandes Ecoles, les auteurs donnent tous les renseignements relatifs à ces substances, dont l'importance toxicologique est devenue aujourd'hui si importante. Cet ouvrage vient à son heure et apporte une utile documentation sur des questions que le chimiste et l'hygiéniste n'ont plus le droit de méconnaître.

S. R.

Table internationale des isotopes stables. VI^e rapport de la Commission des Atomes de l'Union internationale de Chimie (1941-1942). Une brochure in-4°, 20 pages, Union internationale de Chimie, 28, rue Saint-Dominique, Paris, 1942. — Dans cette brochure, le texte et la table, qui occupent cinq pages grand format, sont reproduits successivement en anglais, en allemand et en français.

La Commission n'ayant pu faire en 1941 aucune publication, le rapport actuel embrasse les résultats d'une période de deux années.

Pour chaque élément chimique, la Table indique le numéro atomique, le nombre de masse, et, s'il y a lieu, l'abondance relative (pour 100) des divers isotopes de l'élément considéré.

Les principales modifications apportées à la Table portent sur les isotopes de l'hélium, du nickel et du molybdène. Les autres observations sont les suivantes : pour le soufre, l'existence de l'isotope très rare 36 est admise ; pour le cobalt, on conclut à la non existence de l'isotope 57 ; enfin, pour le rhodium, l'existence de l'isotope 101 est considérée comme douteuse.

R. Wz.

RAVINA (André). **L'année thérapeutique (16^e année : 1944).** Un vol.

in-8° carré, 155 pages. Prix : 24 francs. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1942. — Continuant la série de ses utiles volumes annuels, M. RAVINA vient de faire paraître une revue des acquisitions thérapeutiques de 1941.

Comme précédemment, le volume est divisé en trois parties : dans la première : *Maladies et symptômes*, on trouve décrits avec les traitements appropriés : l'acrocyanose et engelures, l'aleucie hémorragique, l'anémie pernicieuse, les angines à monocytes, les arthrites chroniques, la coxarthrie, la blennorrhagie, l'eczéma, l'hypertension artérielle, les œdèmes de dénutrition, etc.

La seconde partie : *Méthodes et techniques thérapeutiques*, comprend : l'aspiration duodénale, le drainage pleuro-pulmonaire, l'implantation sous-cutanée des comprimés d'hormones (œstradiol, désoxycorticostérone), les injections intramusculaires, la röntgenthérapie, la transfusion (sang conservé et sang partiel).

Enfin, dans la troisième partie, se trouvent exposés quelques chapitres de *Médications nouvelles* : action du cuivre dans les rhumatismes et la tuberculose; mandélate d'ammonium dans les affections gastro-intestinales; applications diverses des sulfamides; emplois des vitamines.

Une table alphabétique détaillée renvoie à toutes les rubriques des années 1931 à 1940 inclus, tandis qu'une autre table est spéciale au volume actuel (1941). Il nous est agréable d'appeler à nouveau l'attention sur cette publication dont le succès va grandissant d'année en année. R. WEITZ

Formulaire Astier (9^e édition). Un vol. in-16, cartonné, 1306 pages. Prix : 90 francs. Librairie du *Monde médical*, 42, rue du Docteur-Blanche, Paris, 16^e, et Vigor frères, éditeurs, 23, rue de l'École-de-Médecine, Paris, 1942. — La 9^e édition du *Formulaire Astier*, dite édition de 1942, vient de paraître, refondue, complétée et mise à jour. Un tel effort dans les temps que nous traversons est tout à la gloire de notre confrère le Dr ASTIER et de la Librairie du *Monde médical* qui en ont assuré l'impression et la publication.

L'utilité de ce Formulaire, l'un des meilleurs et des plus complets que l'on puisse consulter en France, est considérable. Guide indispensable au médecin, son emploi est aussi précieux pour le pharmacien à qui il apporte des renseignements abondants et précis. Sa place est dans l'officine autant que dans le cabinet médical.

Le plan général est simplifié et d'une grande netteté : *Première partie* : Les grandes médications. *Deuxième partie* : Le traitement des maladies, l'hygiène et la désinfection, les intoxications et maladies professionnelles et les régimes alimentaires. *Troisième partie* : Renseignements pratiques fournis par les examens de laboratoire.

C'est en connaissance de cause et pour l'avoir utilisé moi-même avec profit dans une foule de circonstances que je recommande sincèrement cet ouvrage aux lecteurs du *B. S. P.* L.-G. TORAUDE.

LAMBINET (Louis). **Pour utiliser le microscope.** Un vol. in-16, 128 pages, avec 38 figures et 4 planches dans le texte. *Bibliothèque d'Éducation scientifique*. Prix : 22 francs. G. DORN et C^{ie}, édit., Paris, 1942. — Outre que le microscope est devenu indispensable aux praticiens et aux étudiants de nos Facultés, il faut constater que cet instrument a conquis, depuis quelques années, la faveur d'un public désireux de connaître les merveilles de l'organisation des êtres végétaux et animaux.

Mais comment se servir d'un microscope? Jusqu'à ce jour, très peu d'ouvrages simples ont été publiés touchant la microscopie appliquée. Et c'est

cette raison qui a motivé la publication de ce petit livre, écrit à l'usage des débutants.

Pour utiliser le microscope les initiera aux moyens de se procurer des sujets d'études et de les observer. Il résume les principaux procédés de confection et de conservation des préparations microscopiques. En même temps qu'il peut constituer une utile introduction aux grands Traités d'histologie, ce nouvel ouvrage de la collection dirigée par M. l'abbé MOREUX offre aux non-initiés, non seulement des enseignements nécessaires pour les observateurs, mais, encore, avec d'excellentes figures à l'appui, de nombreux exemples judicieusement choisis parmi les sujets qui ont fait l'objet d'études de première importance.

M. RONDEAU DU NOYER.

JÉQUIER (Robert). Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique de la théophylline. Un vol. in-8°, 120 pages, 16 graphiques, 7 tableaux. *Thèse Doct. Pharm. (Etat) Paris.* Editions L. ARNETTE, Paris, 1941. — Dans ce travail bien présenté et très documenté, poursuivi sous la direction de M. le professeur R. HAZARD, l'auteur rappelle d'abord les principales propriétés physiques de la théophylline, ou diméthylxanthine 1-3, isomère de la théobromine (3-7) et de la paraxanthine (4-7). Elle cristallise avec une mol. d'eau, fond à 261-265°. Soluble dans environ 200 p. d'eau froide, elle est plus soluble en présence de certains sels alcalins (acétate ou anisate de Na) ou de diverses amines (éthylène-diamine, etc.).

M. JÉQUIER a déterminé la toxicité de la théophylline sur les animaux de laboratoire : grenouille (voie sous-cutanée); rat blanc (voie intrapéritonéale, 0 gr.,12 par K°); cobaye (0 gr.,132 par K° par la même voie, et 0 gr.,26 par voie buccale; la théobromine, par comparaison, s'est montrée deux fois moins toxique (0 gr.,52 par K°); par contre, aux doses faibles et répétées (0 gr.,01 à 0 gr.,02 par K° et par jour), la théophylline reste inoffensive pour le cobaye.

Injectée à l'animal normal, cette substance accélère d'une façon irrégulière le rythme respiratoire, mais elle a des effets plus manifestes : accélération du rythme et augmentation de l'amplitude respiratoire chez le chien et le lapin déprimés par le chloralose, le somnifène, l'évipan ou la morphine.

Sur l'appareil circulatoire, la théophylline détermine des effets hypotenseurs et vasodilatateurs, par action sympatholytique et action musculaire directe.

Injectée dans une veine, la solution à 1 p. 250 (chlorurée à 8 ‰) provoque chez le lapin, à la dose de 0 gr.,01 par K°, une hyperglycémie rapide et importante, qui atteint son maximum en des temps très variables selon les animaux. Il semble que, comme dans le cas de la caféine et de la théobromine, cette hyperglycémie soit d'origine centrale.

En outre, la théophylline produit assez régulièrement une diminution de la réserve alcaline. Elle est également un diurétique puissant. On peut donc dire qu'elle unit le pouvoir diurétique de la théobromine aux propriétés pharmacodynamiques de la caféine et qu'elle est, de ce fait, plus active que l'une et l'autre de celles-ci, considérées isolément.

R. Wz.

COURP (Jean). Les sous-produits résiduels de l'industrie oléifère. Un vol. in-8°, 361 pages, 27 planches. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.) Montpellier, 1941.* — Ce gros mémoire représente un travail des plus sérieux, principalement consacré à l'analyse micrographique des tourteaux de graines oléagineuses.

La première des trois parties qu'il comprend, après un bref historique de

la question, précise l'origine, la classification et l'utilisation de ces produits résiduels.

La deuxième partie envisage les techniques analytiques. Les méthodes chimiques sont rapidement indiquées. Avec beaucoup plus de détails, l'auteur énumère et décrit les divers moyens d'investigation microscopique et donne quelques indications pour l'étude des tourteaux en lumière de Wood.

La troisième partie, qui est la plus importante, correspond à l'étude microscopique des principaux tourteaux. Vingt-sept types : alimentaires, suspects, dangereux, classés suivant l'ordre botanique, sont minutieusement décrits. On y retrouve les caractères morphologiques et chimiques des téguments, des membranes, des contenus cellulaires, qui permettent la détermination de ces produits et de leurs falsifications. Les vingt-sept planches qui accompagnent le travail sont des dessins exécutés d'après des microphotographies avec une scrupuleuse exactitude.

Cet ensemble laisse l'impression d'un travail soigné, accompli sur un constant souci de précision ; il forme un véritable manuel technique, une clé pratique de détermination, à laquelle toute investigation ultérieure dans ce domaine fera nécessairement appel. J. S.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Sur la conservation du réactif hydrostrychnique. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1941, 79, p. 5. — Ce révélateur très sensible de l'ion nitreux, et aussi de l'ion nitrique en milieu sulfurique, devient rose à la longue par oxydation. On le décolore en y plongeant pendant un instant une mince lame d'étain. R. R.

Sur une cause capitale d'erreur possible dans la recherche des azotites en hydrologie. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1941, 79, p. 7-12. — Le réactif strychnidinique permet d'apprécier jusqu'à 3 centièmes de milligramme d'ion nitreux par litre. Mais si l'on recherche cet anion dans les eaux, il ne faut pas les évaporer, en capsule ouverte, sur la flamme du gaz ou de l'alcool. L'eau en vapeur et l'air donnent, à température élevée, du nitrite d'ammonium, lequel se dissout en particulier dans l'eau à essayer. Cette dissolution est plus nette en présence d'éléments alcalins ou alcalino-terreux. Il faut donc, si on a besoin de la concentrer, distiller l'eau à analyser, de préférence sous pression réduite et à l'abri des sources de chauffage. R. R.

L'analyse des eaux potables; nouvelle gamme stable pour le dosage des nitrites. PESEZ (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 125-127. R. Ca.

Dosage de l'ion nitrique dans les eaux et les effluents. PESEZ (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 129-131.

Préparation d'une gamme pour le dosage opacimétrique des phosphates dans les eaux. POSTIC (F.), RABATÉ (J.) et COURTOIS (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 122-125. — La réaction strychnophosphomolybdique proposée par DENIGÈS pour la caractérisation de l'ion phosphorique dans les eaux potables se prête à un dosage opacimétrique en se servant, pour la comparaison, d'une gamme stable : suspension de benjoin dans l'eau distillée. R. Ca.

L'analyse des eaux : Nouvelle technique de dosage des phosphates. PESEZ (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 127-129.

L'iodure mercurique, test toxicologique d'après la réaction de Denigès. CAMBAR (R.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1941, 79, p. 36-42. — Les tests du mercure sont : la réaction de MERGET (réduction du papier au nitrate d'argent en contact avec du mercure amalgamé à une lame de cuivre), la réaction de NESSLER inversée, la formation d'iodure de mercure soit en anneau, soit en précipité. Le réactif de DENIGÈS permet d'identifier des micro-cristaux, de couleur rouge-brun, jusqu'à une concentration limite de 0 milligr., 075 de mercure par centimètre cube. Malheureusement ces cristaux se conservent mal et disparaissent peu à peu. R. R.

Méthode de dosage de petites quantités de métaux dans les vernis. VITTE (G.) et MESNARD (P.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1941, 79, p. 13-20. — Souvent, les métaux ne se trouvent dans les vernis qu'à des doses de 1 ‰. La prise d'essai (30 gr.) a été concentrée, pendant cinq à six heures, dans un creuset maintenu à 120°, ceci pour éviter l'inflammation du produit. On termine l'incinération avec précaution et les cendres sont traitées par l'eau régale, puis par l'acide chlorhydrique et l'eau. Le manganèse et le cobalt peuvent être dosés directement. Pour le plomb, le cuivre, le fer, le zinc et le calcium, on doit procéder à une séparation systématique, décrite dans le mémoire.

Les quantités les plus faibles, trouvées dans divers vernis, ont été, par kilogramme : 0 gr., 505 de cobalt; 0,0066 de manganèse; 0,003 de cuivre; traces ou absence de plomb; 0,0007 de fer; 0,034 de zinc et 0,0046 de calcium. R. R.

Dosage néphélométrique de très faibles quantités de mercure par la réaction de Tanret inversée. Application à la toxicologie. CAMBAR (R.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1941, 79, p. 128-138. — En présence d'IK et d'acide acétique, une solution à 1,50 ‰ de sulfate de strychnine donne avec des traces de mercure un précipité d'iodomercurate d'alcaloïde. Le dosage n'est possible qu'entre les limites de 0 milligr., 003 à 0 milligr., 050 dans une prise d'essai de 2 cm³. On doit préparer les étalons néphélométriques au moment de l'emploi. L'erreur dans le dosage peut atteindre l'ordre de 10 ‰. Enfin, parmi les éléments étrangers, la présence de bismuth, qui forme des iodobismuthates colorés d'alcaloïdes, interdit le dosage simultané du mercure. R. R.

Test biologique pour la recherche des vésicants dans les aliments. DELGA (J.) et BRUNET (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 632-637. — L'application des aliments souillés sur la peau du cheval produit une réaction variant avec l'intensité de la vésication (hérissément du poil, œdème, exsudation, escarres); par cette technique, il est possible de déceler facilement la présence de vésicants dans les aliments souillés par le sulfure d'éthyle β - β' dichloré, la chlorovinylchlorarsine ou la dichlorophényl-arsine. R. Ca.

Réactions du sulfure d'éthyle β - β' dichloré et des arsines avec le réactif iodo-cuivreux. DREVON (B.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 11-16. — Le réactif iodo-cuivreux, considéré comme spécifique du sulfure d'éthyle β - β' dichloré, donne avec de nombreuses arsines en solution aqueuse un louche ou un précipité. Cette note étudie les conditions de la réaction et la différenciation éventuelle des réactions du sulfure d'éthyle dichloré et des arsines. R. Ca.

Sensibilité comparée du réactif iodo-cuivreux et des réactifs sulphydriques pour la recherche des arsines. DREVON (B.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 54-59. — Le réactif iodo-cuivreux de GRIGNARD donne avec les arsines une réaction d'une extrême sensibilité, puisqu'elle est encore perceptible à la dilution du millionième avec la chlorovinyldichlorarsine (lewisite primaire), la méthyldichlorarsine, la diphénylchlorarsine, etc. L'application pratique à la détection des arsines dans l'eau est envisagée et discutée. R. Ca.

Matière médicale.

Influence de la conservation sur l'activité de l'abrine. JUILLET (A.) et HARANT (H.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9^e s., 4, p. 628-632. — Les abrines extraites de graines anciennes de jéquirity ou de graines récemment récoltées ont une valeur toxique (déterminée sur lapins et cobayes) sensiblement égale; le rendement en extrait aqueux, pour six lots de graines, a varié de 10,24 à 43,04 %; la conservation de l'abrine sous le vide et en atmosphère sèche ne modifie pas d'une façon sensible son activité. R. Ca.

Contribution à l'étude d'une drogue nord-africaine « Ephedra alata », var. « alenda ». PÉRONNET (M.) et CHATIN (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 19-28. — Description botanique et identification du végétal; étude chimique et pharmacodynamique; étant donné la teneur assez élevée en principe actif (éphédrine) de la tige d'*Ephedra alata* var. *alenda*, teneur qui, si elle est confirmée, classera ce végétal parmi les meilleures variétés de plantes à éphédrine, il semble que l'on pourrait entreprendre avec profit la récolte et l'exploitation de cette variété nord-africaine. R. Ca.

L'« Acacia decurrens » Willd. var. « mollissima » Willd. producteur de la gomme Wattle. LUTZ (L.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 49-53. R. Ca.

Note sur un rhizome de « Tamus communis » L. (Dioscoréacées) vendu comme « Rutabaga » et ayant provoqué des accidents. CHÉRAMY (P.) et PARIS (R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 154-156.

Sur un cas d'intoxication mortelle produite par la feuille d'« Aconitum Napellus ». GIRARD (P.), CRÉTÉ, SCHUSTER (G.) et BLONDE (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 156-161.

Pharmacologie.

Action des phosphates de calcium sur l'intestin isolé. HAZARD (R.) et VAILLE (Ch.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 59-64. — Les trois phosphates de calcium utilisés en thérapeutique exercent sur l'intestin isolé du cobaye et du rat une action inhibitrice qui est surtout marquée pour le phosphate monocalcique. Ce sel doit son activité spéciale au fait qu'il agit à la fois par sa teneur en calcium soluble et par l'acidité de sa solution. Le phosphate bicalcique semble agir par la petite quantité de calcium qu'il libère et par un effet propre de poudre inerte que l'on retrouve dans le phosphate tricalcique. R. Ca.

Sur la toxicité des glycols. LAUNOY (L.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 99-116. — Par *voie gastrique*, le diéthylène-glycol est le plus toxique des trois glycols étudiés, le propylène-glycol étant le moins toxique. Par *voie sous-cutanée*, le diéthylène-glycol conserve la première place, mais le propylène-glycol prend la seconde. Le glycérol est comparativement bien moins toxique par *voie gastrique*, tandis que sa toxicité, par *voie sous-cutanée*, se rapproche de celle du propylène-glycol. Introduits par la *voie rectale*, les trois glycols étudiés et le glycérol sont nettement irritants pour les muqueuses rectales et intestinales. R. Cr.

Nicotine et rythme respiratoire chez le chat; pas d'apnée secondaire, apnée unique suivie de polypnée. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 454-456. — La grande apnée nicotinique du chien ne se retrouve pas chez le chat. Cet animal présente seulement une apnée initiale et unique, suivie de l'accélération persistante des mouvements respiratoires. P. B.

Effets de la nicotine à faibles doses sur la pression artérielle et le volume du rein intact et énérvé. BARIÉTY (M.) et KOHLER (M^{lle} D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1070-1073. — Aux doses employées par les auteurs, la nicotine produit, avec une hypertension notable, une diminution du volume du rein innervé et une augmentation du volume du rein énérvé. Ces effets nicotiniques sont principalement d'origine nerveuse. P. B.

Réactions vasomotrices à la bêta-nicotine. WATERMAN (L.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 365-369. — L'action pressive de la bêta-nicotine peut être expliquée par une augmentation de l'adrénalino-sécrétion. L'action dépressive de la bêta-nicotine pure chez les animaux présentant des centres vasomoteurs intacts peut être expliquée par une excitation vagale centrale. L'action dépressive de la bêta-nicotine impure doit être expliquée par le mécanisme central (sur l'animal intact) associé à une action dépressive des impuretés (qui déterminent l'hypotension chez les animaux décapités). La nicotine pure n'a pas d'action dépressive chez les animaux après destruction du système nerveux central. P. B.

Etudes sur la toxicité et la pharmacologie de l'acide nicotinique. UNNA (K.). *Journ. Pharm. exp. Thér.*, 1939, 65, p. 95-103. — La toxicité de l'acide nicotinique chez les souris et les rats est de 4 à 5 gr. par kilogramme après administration sous-cutanée et de 5 à 7 gr. par kilogramme après administration buccale. L'amide nicotinique est deux fois plus toxique environ. L'administration buccale prolongée de grandes quantités (jusqu'à 2 gr. par kilogramme et par jour) de nicotinate de sodium aux rats, aux poulets et aux chiens pendant deux mois ne détermine pas de symptômes toxiques ni d'altérations pathologiques des organes. Dans l'urine recueillie vingt-quatre heures après l'administration buccale de nicotinate de sodium, on peut récupérer, sous forme d'acide nicotinique, 30 % de la dose administrée. Le métabolisme et les systèmes circulatoire et respiratoire des animaux normaux ne sont pas influencés par le nicotinate de sodium, ni par l'amide nicotinique. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

Mémoires originaux :		Pages.	Notice biographique :		Pages.
R. PARIS :	Sur une Combrétacée africaine, le « kinkéliba », <i>Combretum micranthum</i> G. Don.	181	Le Doyen Pierre SEYOR (1876-1942), par A. MAURIER		197
J.-E. BONTEMPS :	Sur un hétéroside nouveau, l'asiaticoside, isolé à partir de l' <i>Hydrocotyle asiatica</i> L. (Ombellifères).	186	Bibliographie analytique :		
Robert PAULAIS :	Dosage de l'hexaméthylènetétramine dans les médicaments composés	191	1° Livres nouveaux		200
			2° Journaux, Revues, Sociétés savantes		202
			Table des matières		215
			Table des auteurs		222
			Table des ouvrages analysés		227

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Sur une Combrétacée africaine, le « kinkéliba »
(*Combretum micranthum* G. Don).

Le kinkéliba est un arbrisseau originaire du Sénégal et du Soudan français. Ses feuilles, inscrites au *Codex* de 1937, sont maintenant employées en Europe comme diurétiques et cholagogues, mais parmi les indigènes et les colons elles sont surtout considérées comme spécifiques de la fièvre bilieuse hématurique [9, 18].

L'origine botanique de cette drogue, connue sous les noms vernaculaires de talli en foulah, kolobé en bambara, kinkéliba en sousou, etc. [2, 16] a déjà fait l'objet de divers travaux (EM. PERROT et LEFÈVRE [17], M^{lle} M.-Th. FRANÇOIS [6]). Il s'agit du *Combretum micranthum* G. Don (= *C. altum* Guill. et Perr. = *C. Raimbaultii* Heckel), espèce d'ailleurs polymorphe, dans laquelle il semble qu'on pourrait distinguer plusieurs variétés (d'après le port de la plante : arbrisseau ou liane, l'aspect des feuilles, les dimensions et la couleur des fruits, etc.).

La structure anatomique est également connue ; elle a été décrite par M. le professeur EM. PERROT et J. LEFÈVRE [16], puis par M^{lle} M.-Th. FRANÇOIS [6]. D'après ces auteurs, et d'après de nombreux examens pratiqués par nous sur divers échantillons provenant d'A. O. F., il ressort que la feuille de *Combretum micranthum* G. Don est caractérisée par l'existence de tissu criblé pérимédullaire, d'un anneau de fibres péricycliques, de nombreuses macles, de poils tecteurs unicellulaires localisés sur l'épiderme supérieur de la nervure médiane et de poils sécrétieurs en rosace, à pied uni- ou pluricellulaire et à tête pluricellulaire, localisés sur l'épiderme inférieur.

Sous le nom de kinkéliba, les indigènes utilisent et envoient parfois en Europe d'autres feuilles telles que celles de *Teclea sudanica* A. Chev. (kinkéliba de Kita) [14], de *Cassia occidentalis* L., de *Lippia adoensis* Hochst., d'aspect morphologique et histologique bien différent de celui des

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

feuilles de kinkéliba vrai ; mais la substitution d'autres feuilles de *Combretacées* est plus difficile à déceler, car beaucoup de feuilles appartenant à cette famille ont un aspect analogue. Il en est ainsi pour les feuilles de *Quisqualis indica* L. (J. MAHEU et R. WEITZ [42]), d'*Anogeïssus leiocarpa* Guill. et Perr. (kré-kré en malinké) et de beaucoup d'espèces appartenant au genre *Combretum* ; il y a cependant des différences de détail : c'est ainsi que les feuilles du *Combretum glutinosum* Guill. et Perr. (rhât en ouolof), du *Combretum nigricans* Lepr. (diangara-ké en bambara), du *Guiera senegalensis* Lam. présentent sous l'épiderme inférieur des cryptes pilifères et stomatifères ; il existe également des différences portant sur la forme, la répartition, la quantité des poils tecteurs et sécréteurs, particularités qui, ajoutées aux caractères morphologiques, permettent l'identification du kinkéliba vrai.

Quant à la composition chimique, elle est encore peu connue, bien que cette drogue soit assez employée en thérapeutique depuis quelques années. Il n'a été trouvé à ce sujet que l'analyse de SCHLAGENHAUFFEN, en 1891 [9], qui signale la présence, dans les feuilles de kinkéliba, d'un tannin, d'un « phlobaphène » et de « sel de nitre ».

Nos recherches ont porté sur des feuilles provenant de la mission du regretté Pharmacien Colonel LAFFITTE et récoltées aux environs de Thiés. Il s'agissait de feuilles coriaces, ovales, acuminées au sommet, mesurant en moyenne 8 à 9 cm. de long sur 4 à 5 cm. de large, à nervure médiane proéminente, donnant de chaque côté 4 à 5 nervures secondaires courbes ; la face supérieure est luisante, vert sombre, la face inférieure gris vert, quelquefois un peu brunâtre ; les fruits accompagnant la drogue sont des akènes à 4 ailes, de couleur brun, mesurant 16 mm. X 15 mm. La teneur en eau (à 100°) était de 12 % et la teneur en cendres de 4,80 % ; dans celles-ci on a pu caractériser chlorures, sulfates, phosphates, nitrates, calcium, magnésium, potassium et sodium.

Un essai biochimique effectué suivant la méthode de BOURQUELOT sur une liqueur dont 100 cm³ correspondaient à 100 gr. de feuilles sèches, a donné les résultats suivants :

Déviations initiales — 1°33 ; après invertine, — 1°53 ; après émulsine, — 1°53.
Sucre réducteur (en milligrammes de glucose) initial, 1.680 ; après invertine, 1.792 après émulsine, 4.792.

Dans les feuilles sèches, il y a encore de petites quantités de saccharose, mais pas d'hétéroside dédoublable par l'émulsine.

Quant à la recherche des alcaloïdes, elle a été effectuée par la méthode de STAS-OTTO : imbibition des feuilles pulvérisées par une solution alcaline (ammoniacale ou soude), lixiviation par l'éther ou par le chloroforme et enfin épuisement par une solution acide. Le soluté chlorhydrique ne précipite pas par l'acide silico-tungstique à 5 %, mais donne un louche par la solution iodo-iodurée ou iodo-mercurique ; il existerait donc une substance alcaloïdique, mais seulement à l'état de trace indosable.

Cependant, par des essais physiologiques effectués sur le chien, nous avons constaté que des extraits aqueux ou alcooliques étaient doués de propriétés cholagogues et diurétiques, ces actions étant particulièrement nettes avec la fraction des extraits précipitable par le sous-acétate de plomb. D'autre part, l'infusé de feuilles de kinkéliba a une couleur jaune, virant au brun par la soude et au vert foncé par le perchlorure de fer. Ces constatations nous ont incité à rechercher des substances du groupe des flavones, des anthocyanes ou des tanins catéchiques.

Nous n'avons pu mettre en évidence de flavones ou de flavonosides ; il en a été de même pour les anthocyanes ; par contre, nous avons constaté

au cours de la recherche de ces substances, après extraction à l'alcool, concentration, puis défécation à l'acétate neutre de plomb, que le filtrat obtenu donnait avec le perchlorure de fer une coloration verte virant au rouge foncé par addition d'acétate ou de carbonate de sodium ; d'autre part, par addition de soude, ce même filtrat se colorait en jaune, puis en brun foncé, réactions qui font penser à l'existence d'une substance du groupe des catéchines. De plus, l'infusé de feuilles donne les réactions des tanins (précipitation par la gélatine salée en particulier).

On se trouve en présence d'un tanin catéchique, car, après précipitation par le formol chlorhydrique (réactif de STIASNY), le filtrat ne se colore plus par l'alun de fer en milieu acétique.

Avant de tenter l'extraction de ces substances, on a dosé, par une méthode analogue à celle utilisée pour le thé vert par W. B. DEJES [5] le tanin total et le tanin non précipitable par la gélatine salée.

Les feuilles, passées à l'étuve à 50° pendant quatre heures, ont été pulvérisées, puis séchées à 100° jusqu'à poids constant ; elles ont ainsi perdu 12 % de leur poids. 2 gr. de matière sèche ont été mis en contact pendant deux heures avec 180 cm³ d'eau à 80° ; la liqueur a été filtrée et le résidu lavé à l'eau chaude jusqu'à obtention d'un volume final de 200 cm³. La moitié du filtrat est additionnée de 50 cm³ de réactif de STIASNY (formol à 40 %, 2 parties ; acide chlorhydrique officinal, 1 partie). Après vingt-quatre heures, le précipité est recueilli sur un filtre taré, lavé, puis séché à 100°. La deuxième partie de la liqueur extractive est traitée par 50 cm³ de gélatine salée (soluté à 2 % dans une solution saturée de ClNa) et acidifiée par quelques gouttes d'acide sulfurique. On laisse déposer le précipité pendant quelques heures, puis on filtre sur kaolin ; le filtrat est ensuite traité comme précédemment. Dans ces conditions, nous avons obtenu 8,2 % de tanin total (moyenne de plusieurs dosages) et 2,8 % de tanin (catéchines ?) non précipitables par la gélatine.

L'extraction de ces substances est difficile du fait de l'oxydabilité bien connue de ces produits ; de plus, le tanin et la catéchine ayant des solubilités voisines, leur séparation à l'état pur est pénible.

Parmi différents solvants (eau, alcool, éther, éther acétique) essayés pour le traitement initial des feuilles, c'est l'alcool qui a donné les meilleurs résultats ; les colatures sont concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume correspondant à environ la moitié du poids de drogue traitée et filtrées dans un entonnoir à filtration chaude. On épuise ensuite dans une ampoule à décantation, d'abord par de l'éther, puis par de l'éther acétique. Les liqueurs étherées sont déshydratées et évaporées à sec, le résidu est repris par l'eau bouillante, par refroidissement on a un dépôt cristallin blanc ou rosé, qui est purifié par lavage au benzène, redissolution dans l'eau chaude et filtration sur talc ou sur noir animal ; on obtient ainsi une poudre cristalline blanche, présentant au microscope de petits cristaux prismatiques, perdant 12 % de son poids à 100°, de P. F. = 218-220°. Nous l'appellerons fraction I ; le rendement est de 0,15 %.

(On peut obtenir une substance identique par traitement des feuilles à l'éther, dans un appareil de SOXHLET pendant dix heures, évaporation, lavage du résidu au chloroforme, puis épuisement par l'eau bouillante, mais le rendement est encore plus faible [à peine 0,10 %] ; la défécation des solutions aqueuses par l'acétate neutre de plomb ne donne pas non plus de meilleurs résultats.)

D'autre part, les liqueurs éthéro-acétiques, obtenues après épuisement par l'éther, sont concentrées, déshydratées sur sulfate de sodium anhydre,

puis versées goutte à goutte dans un égal volume de chloroforme, le produit blanc rosé obtenu, lavé au benzène, est redissous dans l'éther acétique et reprécipité par le chloroforme. Cette substance, que nous désignerons fraction II, se présente sous l'aspect d'une poudre amorphe, blanc rosé, mais devenant rougeâtre à l'air, de P. F. voisin de 100°. Le rendement est d'environ 0,30 %.

Elle peut également être obtenue par traitement des liqueurs aqueuses (provenant de la concentration des colatures primitives) par l'acétate neutre de plomb, décomposition du précipité par l'acide sulfurique et épauement du filtrat par l'éther acétique, qui est ensuite concentré, séché et versé dans du chloroforme.

La fraction I, non azotée, ne laissant pas de résidu par incinération, est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud ; elle est très soluble dans l'alcool, l'acétone, l'acétate d'éthyle, assez soluble dans l'éther, insoluble dans le chloroforme, le benzène et l'éther de pétrole. Les solutions aqueuses sont légèrement colorées en jaune, se fonçant à l'air et virant rapidement au brun en milieu alcalin ; par addition de perchlore de fer, il se développe une coloration verte, virant au rouge puis au brun par addition d'acétate ou de carbonate de sodium. Elles précipitent par le formol chlorhydrique, mais non par la gélatine salée. Si, à la solution chlorhydrique, on ajoute un copeau de sapin, celui-ci se colore en violet.

Cette substance ne contient pas de groupement méthoxyle ; elle donne, par action de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium anhydre, un dérivé acétylé cristallisé de P. F. = 158-160° et un dérivé benzoylé (chlorure de benzoyle + pyridine) de P. F. = 183-184°. On n'a pu obtenir, à l'aide de sulfate de méthyle, de dérivé méthylé cristallisé.

Après fusion alcaline (action de la potasse pendant trois minutes à 300°), ont pu être mis en évidence un phénol donnant les réactions colorées du phloroglucinol (coloration rouge avec le nitrite de sodium et l'acétate d'aniline) et un acide donnant une coloration verte avec le perchlore de fer, de P. F. = 194-196°, qui a été identifié à l'acide protocatéchique.

Cette substance paraît donc appartenir au groupe des catéchines et, sous réserve d'une étude plus approfondie que nous n'avons pu effectuer faute de matière première, et qui permettra peut-être son identification à une catéchine déjà connue, nous proposons de l'appeler *combretum-catéchine*.

La fraction II est une poudre amorphe blanc rosé, devenant rougeâtre à l'air, non azotée, ne laissant pas de cendres après incinération, assez soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud, soluble dans l'alcool, l'éther acétique, l'acétone, peu soluble dans l'éther, insoluble dans le chloroforme, le benzène, l'éther de pétrole. La solution aqueuse jaune rougeâtre précipite avec le formol chlorhydrique, la gélatine salée, l'acétate neutre de plomb, l'eau de brome, réduit le nitrate d'argent et la liqueur de Fehling ; elle devient brun foncé en milieu alcalin et jaune orangé avec l'hypochlorite de sodium. Avec l'acide chlorhydrique à chaud, il y a formation d'une coloration puis d'un précipité rouge intense (phlobaphène) se dissolvant dans l'alcool amylique. Avec le perchlore de fer on obtient une coloration vert brunâtre virant rapidement au brun noir. Par fusion alcaline effectuée comme précédemment, on obtient du phloroglucinol et de l'acide protocatéchique.

Après hydrolyse soit par l'acide sulfurique à 5 % pendant dix heures, soit par la tannase (préparée selon FREUDENBERG [7]) pendant dix jours à 40°, il n'y a pas mise en liberté de sucre réducteur, ce n'est donc pas un tanoside.

Au cours de l'hydrolyse fermentaire, nous avons remarqué qu'il y avait acidification des liqueurs. Par traitement à l'éther, épuisement des liqueurs éthérées au bicarbonate de sodium, acidification des solutions alcalines et épuisement à l'éther, puis évaporation, il a été obtenu une substance de réaction acide, donnant une coloration bleue avec le perchlorure de fer et dont le P. F., après cristallisation dans l'eau, était de 218-220° ; il s'agit de l'acide gallique.

Cette fraction II est donc constituée par un tanin catéchique qui est un ester de l'acide gallique et pour lequel nous proposons le nom de *combrétanin*. C'est vraisemblablement à cette substance qu'est dû le rougissement des feuilles ; il faut signaler à ce sujet que d'un lot de feuilles non plus vertes, mais rouges, nous n'avons pu extraire que des traces de catéchine et que le rendement en combrétanin était également plus faible. Ces expériences ont été interrompues par manque de matière première ; nous espérons les continuer par la suite, en particulier sur des feuilles fraîches.

*
**

Au point de vue pharmacodynamique, nous n'avons pu effectuer, faute d'animaux, que quelques essais sur le chien. Par fistule du cholédoque et de l'uretère, les actions cholagogue et surtout diurétique du kinkéliba ont pu être vérifiées, celles-ci surtout nettes avec la fraction riche en catéchine et en tanin. Il se peut que l'action sur la sécrétion biliaire soit en rapport avec la présence dans le tanin, comme nous l'avons montré, d'acide gallique, composé dont le fort pouvoir cholagogue a été mis en évidence par E. CHABROL, R. CHARONNAT et leurs collaborateurs [4].

Quant à la combretum-catéchine, administrée par voie intraveineuse à la dose de 0,005 par kilogramme, elle provoque une faible hypotension avec une légère augmentation de l'amplitude cardiaque, et elle est capable de doubler et même de tripler le débit urinaire. Son action est donc analogue à celle des flavones dont l'intérêt pharmacodynamique, à des titres divers, a été signalé en 1932 par FUKUDA [8], en 1935 par NAKAMURA, OHTA et HUKUTI [45], en 1936 par VON JENEY et CZIMMER [10] et par nous-même avec M. MASCRÉ [43], puis en 1940 avec A. CLERC [3, 4] et enfin en 1941 par J. LAVOLLAY [44]. Cette analogie d'action, qui demande à être confirmée par d'autres expériences que nous espérons pouvoir réaliser sous peu, serait à rapprocher de la parenté chimique étroite des flavones et des catéchines.

En résumé, des feuilles vertes de kinkéliba ont pu être isolés une catéchine et un tanin catéchique auxquels semblent dus, tout au moins en partie, les effets diurétiques et cholagogues de cette drogue.

R. PARIS,

Maître de conférences

à la Faculté de Pharmacie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), PORIN (J.) et PIETRE (M.-E.). Recherches expérimentales sur l'action cholérétique des acides de la série aromatique. *La Presse médicale*, 1930, n° 26.
- [2] CHEVALIER (A.). Exploration botanique de l'A. O. F., Paris, 1920. Lechevalier, éditeur.
- [3] CLERC (A.) et PARIS (R.). Action diurétique de la digitoflavone. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 133, p. 46-48.
- [4] CLERC (A.) et PARIS (R.). De l'action diurétique de quelques dérivés flavoniques, en particulier de la scoparine (scoparoside). *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 133, p. 49-50.

- [5] DELIS (W. B.), Catechins isolated from tea leaves. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1939, **58**, p. 803-830.
- [6] FRANÇOIS (Mlle M.-Th.), Origine et identification du kinkéliba. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 304-306.
- [7] FRIEDENBERG (K.) et VOLLBRECHT (E.), Zur Kenntnis der Tannase. *Zeits. f. physiol. Chem.*, 1924, **146**, p. 277-292.
- [8] FUKUDA (T.), Ueber die pharmakologische Wirkung der Flavonverbindungen. *Arch. f. exp. Path. und Pharmacol.*, 1932, **164**, p. 685-694.
- [9] HECKEL (E.), De l'emploi de feuilles de *Combretum Raimbaultii* Heck, contre la fièvre bilieuse hématurique des pays chauds. *Répert. de Pharm.*, 1891, (3^e s.), **3**, p. 246-254 (fig.).
- [10] JENET (A. von) et CZIMMER (A.), Die Wirkung des Quercitrins und Quercetins auf ungeschädigtes und vergiftetes Froschberz. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **183**, p. 374-386.
- [11] LAVOLLAY (J.), Prolongation des effets de l'adrénaline sur l'intestin isolé de cobaye en présence de dérivés de la Savone. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **135**, p. 1493-1497.
- [12] MAHEU (J.) et WEITZ (R.), A propos des graines de Combretacées vermifuges de Madagascar. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1935, **42**, p. 202-210.
- [13] MASCHÉ (M.) et PARIS (R.), Recherches biochimiques et pharmacologiques sur le ratoside. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 279-283.
- [14] MENCHER (F.), Note préliminaire sur les effets pharmacodynamiques d'un pseudo-kinkéliba : le « kinkéliba de Kita ». *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 97-99.
- [15] NAKAMURA (H.), ONTA (H.) et HUKUYI (G.), *Journ. Pharm. Soc. Japan*, 1935, **55**, p. 458-459, d'après *Journ. Pharm. Chim.*, 1936, (8^e s.), **23**, p. 663.
- [16] PERROT (Em.), Sur les productions végétales indigènes ou cultivées en A. O. F. 4 vol., Notice n° 34, Paris, 1929, p. 327.
- [17] PERROT (Em.) et LEVÊQUE (G.-R.), Le kinkéliba. *L'Agriculture pratique des Pays chauds*, 1902, **2**, p. 67-77 et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1902, **5**, p. 288-295 (fig.).
- [18] SÉRIÈRE (A.), Les plantes utiles du Sénégal. J.-B. Baillière, édit., Paris, 1899, p. 243.

Sur un hétéroside nouveau, l'asiaticoside, isolé à partir de l'*Hydrocotyle asiatica* L. [Ombellifères] ⁽¹⁾.

Les travaux, anciens ou récents, effectués sur la composition chimique de l'*Hydrocotyle asiatica* L. ⁽²⁾, Ombellifère répandue dans toutes les régions tropicales, et plus particulièrement dans le Sud de l'Asie, inscrite au Codex (édition de 1884), ont permis d'identifier dans cette plante la présence de sels minéraux, de plusieurs résines, de sucres, de matières pectiques et aussi de *vellarine* ⁽³⁾, « huile épaisse jaune pâle, de saveur amère », considérée comme pouvant être le principe actif auquel cette hydrocotyle doit une certaine réputation dans le traitement de diverses maladies, en particulier de la lèpre.

Des essais thérapeutiques, récemment réalisés au moyen de différentes préparations à base de vellarine, sur des malades lépreux des hôpitaux de Tananarive et de la léproserie de Manankavaly, ont permis à M. le D^r GRIMES (médecin-chef du Service de Prophylaxie de la Lèpre à Madagascar) de mettre en doute la réalité de cette opinion habituellement admise. Dès lors, supposant qu'il pourrait exister dans l'*Hydrocotyle asiatica* un autre principe, susceptible de mieux expliquer son activité, il nous demanda de vérifier cette hypothèse, du point de vue chimique, et c'est dans ce but que nous avons exécuté le présent travail.

La recherche des principes alcaloïdiques fut négative. Par contre, nous avons pu, après de nombreux essais, isoler et étudier dans ses grandes

1. Manuscrit rédigé au début de 1940. Publication autorisée en date du 5 novembre 1942.

2. Parmi les synonymes de ce nom, on emploie parfois celui de *Centella asiatica* Urban.

3. Mot tiré du mot « vallārai », qui désigne la plante en tamoul (J. LÉVÊQUE, 1884).

lignes un hétéroside nouveau, que, selon les règles de la nomenclature chimique, nous appellerons *asiaticoside*.

Son activité thérapeutique dans la prophylaxie de la lèpre, sujet actuel d'une expérimentation importante, semble justifier ces recherches; la présente note a donc pour but de résumer les travaux effectués et les résultats chimiques jusqu'alors obtenus.

*
**

Extraction : La plante fraîche est stabilisée par une immersion de trente

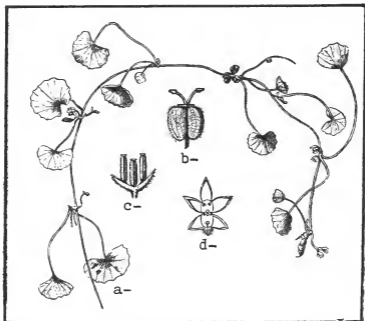


FIG. 1. — *Hydrocotyle asiatica* (d'après BOITSAU); a, port; b, fruit jeune et isolé; c, fruits groupés selon l'insertion originale en ombelle simple; d, diagramme schématique de la fleur.

minutes dans de l'alcool à 80° bouillant, en présence d'un peu de carbonate de calcium.

Après refroidissement, le liquide alcoolique, séparé par décantation du dépôt terreux qui l'accompagne, est additionné de la solution obtenue par expression du marc, puis concentré jusqu'à une consistance presque sirupeuse.

Cette solution extractive, concentrée et aqueuse, est précipitée par le sous-acétate de plomb en léger excès (la quantité nécessaire à la précipitation complète doit être majorée de 1/10).

Le précipité abondant qui prend naissance est séparé, par filtration, du liquide qui l'accompagne, lavé à l'eau distillée, séché à l'étuve à 30° et pulvérisé au mortier. Il apparaît alors sous la forme d'une poudre homogène, d'un vert franc.

Cette poudre, additionnée de son poids de sable lavé, est épui­sée à froid

par de l'alcool à 60°, suivant les règles habituelles de la lixiviation, jusqu'à ce que le dissolvant n'entraîne plus que des quantités insignifiantes de substances solubles. Ce liquide d'épuisement est décoloré par passage sur un lit de charbon animal, d'où il sort à peine teinté de jaune, puis concentré sous pression réduite jusqu'à évaporation totale de l'alcool.

La solution aqueuse résiduelle, additionnée de 1/4 de son volume d'eau, laisse apparaître, après plusieurs heures de repos, un précipité blanc jaunâtre, tantôt floconneux, tantôt plus dense, se réunissant au fond du vase.

Séparé par filtration, ce précipité est lavé à l'eau bouillante, séché à l'étuve à 30° et repris par la plus faible quantité possible d'alcool à 70°. Cette nouvelle solution alcoolique, portée à l'ébullition, est versée *lente-ment* à la surface d'un volume d'eau représentant environ cent fois son propre poids.

L'asiaticoside cristallise, plus ou moins rapidement, en surface, puis gagne lentement le fond du cristalliseur, alors que la couche supérieure, riche en alcool, garde en solution les quelques impuretés, de couleur jaune, qui pouvaient encore subsister.

Après décantation du liquide, le précipité cristallin est recueilli sur filtre, puis séché.

Le *rendement*, en relation directe avec les périodes de l'année pendant lesquelles a été faite la récolte, varie de 0 gr.,70 à 1 gr.,20 d'asiaticoside par kilogramme de plante fraîche. Les poids indiqués s'entendent pour l'asiaticoside conservé dans des conditions normales, à la température ordinaire. Le produit obtenu retient une certaine proportion d'humidité ; il perd, à l'étuve à 100°, jusqu'à 5,65 % de son poids, mais récupère rapidement et presque complètement son humidité première dès qu'il est remis à l'air libre.

*
**

Propriétés physiques. — A l'œil nu, l'asiaticoside est une poudre blanche, sans odeur ni saveur, aux reflets légèrement brillants et soyeux. Au microscope, il apparaît sous la forme de longues aiguilles, parfois isolées, plus souvent groupées en branches de genêt, dont une microphotographie (fig. 2) donne, à un plus fort grossissement, une idée précise. Le point de fusion de ces cristaux, pris au bloc MAQUENNE, est de 232°, température à laquelle ils fondent instantanément.

Solubilité. — Insoluble dans l'eau et l'éther sulfurique, l'asiaticoside est peu soluble dans l'acétone et l'éther acétique. A la température ordinaire, l'alcool à 60° le dissout dans la proportion de 1 partie pour 8. Son meilleur dissolvant est la pyridine, dont 10 gr. dissolvent plus de 2 gr.,50, en donnant une solution limpide, légèrement visqueuse, d'un jaune pâle.

Pouvoir rotatoire. — L'asiaticoside est lévogyre. Son pouvoir rotatoire, qui n'a pu être déterminé dans l'eau, à cause de son insolubilité dans ce milieu, a été mesuré dans la pyridine et dans l'alcool à 60°.

1° *Dans la pyridine* : En opérant sur un échantillon renfermant 3,2 % d'eau on a trouvé : $[\alpha]_D = -4^{\circ},65$

$$(p = 2,50 \quad v = 25 \quad l = 2 \quad \rho = -0^{\circ}56').$$

ce qui donne, pour le corps anhydre : $\alpha_D = -4^{\circ},80$.

2° *Dans l'alcool à 60°* : Le résultat suivant a été obtenu, en opérant sur un échantillon de *produit anhydre* : $[\alpha]_D = -15^{\circ},73$

$$(p = 0,985 \quad v = 100 \quad l = 2 \quad \rho = -0^{\circ}19').$$

Propriétés chimiques. — Quelques centigrammes d'asiaticoside, dissous dans 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, donnent une solution d'un jaune pâle, qui passe immédiatement au rouge grenadine par addition de 2 cm³ d'acide nitrique concentré.

L'asiaticoside, en solution sulfurique, donne par addition de quelques gouttes du réactif de LIEBERMANN, au nitrite de potassium en solution sulfurique, une coloration rouge cerise intense, apparaissant au bain-marie.

De plus, l'asiaticoside, en solution dans l'alcool à 60°, possède un



FIG. 2. — Fragments de cristaux d'asiaticoside, dans l'alcool à 90°. (Gross. 60).

pouvoir réducteur qui a été déterminé par la méthode de G. BERTRAND. Partant d'une prise d'essai de 20 cm³ d'une solution (dans l'alcool à 60°) renfermant 0 gr.,985 d'hétéroside anhydre pour 100 cm³ de solution, on a obtenu une quantité d'oxydule de cuivre contenant 56 mg.,8 de cuivre, correspondant à la réduction de 28 mg.,6 de glucose; 1 gr. d'asiaticoside anhydre réduit comme 0 gr.,145 de glucose.

La réaction de LIEBERMANN étant positive, on pourrait penser que, peut-être, l'asiaticoside posséderait dans sa formule des fonctions phénol, et que celles-ci seraient orientées l'une par rapport à l'autre en position ortho ou para, puisque, précisément, comme les polyphénols, il est réducteur.

Hydrolyse sulfurique. — L'asiaticoside, traité à reflux au bain de chlorure de calcium par de l'acide sulfurique plus ou moins concentré, est hydrolysé lentement, tandis qu'une sorte de gelée blanche, amorphe, moussant facilement, prend naissance au sein du liquide à peine teinté de jaune pâle.

Séparé après refroidissement, par filtration, puis lavé à l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus par le chlorure de baryum,

séché enfin à l'étuve à 100°, le précipité blanc gélatineux qui est apparu à l'hydrolyse se présente sous la forme d'une poudre amorphe dont la teinte fonce à l'air et à l'étuve jusqu'à passer du blanc initial à un brun chamois foncé. Insoluble dans l'eau, cette poudre donne, en se dissolvant dans l'acide sulfurique, une vive coloration rouge cerise.

Le dosage du sucre réducteur résultant de l'hydrolyse a été effectué, par la méthode de BERTRAND, sur le liquide acide, neutralisé ; et son pouvoir rotatoire a été déterminé au polarimètre.

	1 ^{er} ESSAI	2 ^e ESSAI
Poids de l'asiaticoside anhydre utilisé . . .	0 gr. 9670.	0 gr. 9435.
Nature et volume de l'agent hydrolysant . .	100 cm ³ SO ₂ H ₂ 10 %.	100 cm ³ SO ₂ H ₂ 10 %.
Durée de l'expérience (bain de chlorure de calcium).	5 heures.	9 heures.
Déviations polarimétriques du liquide acide, séparé du précipité par filtration et complété à 100 cm ³	(l : 2) $\rho = + 25'$.	(l : 2) $\rho = + 24'$.
Volume auquel le liquide acide a été ensuite complété après neutralisation	500 cm ³ .	400 cm ³ ..
Poids du sucre réducteur existant dans le volume précédent, exprimé en glucose (méthode de BERTRAND).	0 gr., 4175.	0 gr., 4100.
Taux de sucre réducteur, exprimé en glucose, pour 100 d'asiaticoside anhydre	43,17.	43,42.
Déviations polarimétriques calculées pour une solution de glucose de même concentration	(l = 2) 0 gr. 4175 de glucose pour 100 cm ³ $\rho = + 26'$.	(l = 2) 0 gr. 4100 de glucose pour 100 cm ³ $\rho = + 25'$.

L'écart entre les déviations observées pour les liquides d'hydrolyse et les déviations calculées pour des solutions de glucose qui auraient des teneurs égales à celles des solutions étudiées (pouvoir réducteur exprimé en glucose) ne dépasse pas une minute. On peut penser que le sucre obtenu par hydrolyse acide de l'asiaticoside est du glucose, présomption confirmée par le fait que l'osazone obtenue en traitant par le réactif de DENIGÈS à la phénylhydrazine une partie du liquide acide, neutralisée par le carbonate de calcium, possède les propriétés physiques et chimiques d'une glucosazone témoin, préparée dans les mêmes conditions d'expérience : couleur jaune, insolubilité dans l'eau froide et l'alcool méthylique, même point de fusion, cristallisation typique en branches de genêt.

Hydrolyse fermentaire. — L'asiaticoside étant insoluble dans l'eau, son hydrolyse par l'émulsine doit être extrêmement longue et difficile. En effet, ayant mélangé 1 gr. d'asiaticoside cristallisé avec 0 gr.,50 d'émulsine et délayé le tout avec une quantité d'eau toluénée suffisante pour obtenir 100 cm³ de liquide, il ne fut pas possible, après un séjour de vingt et un jours à l'étuve à 30°, de mettre en évidence la présence d'un sucre réducteur, qui demande peut-être un délai beaucoup plus long pour commencer à apparaître.

Analyse élémentaire. — La recherche de l'azote a donné un résultat négatif : l'asiaticoside n'est pas azoté.

La détermination du poids moléculaire n'a pu être faite par cryoscopie ;

la solution de l'hétéroside dans l'acide acétique, dissolvant habituellement utilisé, semble, en effet, s'accompagner de réactions secondaires.

Cependant, en se basant sur la quantité du sucre réducteur formé par hydrolyse, on peut dire que le poids moléculaire de l'asiaticoside doit être voisin de 415. Pour 43,42 % de sucre réducteur, on trouve 414 et pour 43,17 %, un poids moléculaire de 417.

*
* *

Conclusions. — A partir de l'*Hydrocotyle asiatica* L. (Ombellifères), — plante fraîche, — un glucoside cristallisé a été isolé et dénommé asiaticoside. Voici ses principales constantes et propriétés :

Aiguilles incolores, groupées en branches de genêt.

Humidité, après précipitation en milieu aqueux : 5,65 %.

Insoluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool à 60° ; très soluble dans la pyridine.

Pouvoir rotatoire de l'hétéroside anhydre :

$$[\alpha]_D = -4^{\circ},80 \text{ dans la pyridine ;}$$

$$[\alpha]_D = -15^{\circ},73 \text{ dans l'alcool à } 60^{\circ}.$$

Poids moléculaire : 415 environ.

L'hydrolyse par l'acide sulfurique, en solution concentrée, au bain de chlorure de calcium, donne : 1°, 43,17 à 43,42 % de sucre réducteur, identifié comme étant du glucose ; 2°, un produit non glucosidique, amorphe, brun chamois.

L'hydrolyse fermentaire est inappréciable.

J.-E. BONTEMS,

Pharmacien Lieutenant des Troupes coloniales.
Tananarive, avril 1940.

*Laboratoire de l'Institut d'Hygiène sociale de Tananarive,
Service de Prophylaxie de la Lèpre.*

BIBLIOGRAPHIE

- BOULEAU (A.). Sur l'emploi de l'*Hydrocotyle asiatica* pour guérir la lèpre. Cité par GUIBOURT, *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1853, (3^e s.), 24, p. 424-427.
- LÉVÊNE (Jules). De l'*Hydrocotyle asiatica* L. Une broch., 86 p., Pondichéry Impr. du Gouvernement, 1854, résumé : *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1853, (3^e s.), 28, p. 47-59.
- WATTIEZ (N.) et STERNON (F.) *Éléments de Chimie végétale*. Paris, 1935, Masson et C^{ie}, éditeurs.
- MEUNIER (A.). Contribution à l'étude des glucides dans quelques espèces indigènes du genre *Lathyrus* (Papilionacées). *Thèse Doct. Sc.*, Nancy, 1933.
- BRIEGL (M.) et CHEAUX (E.). L'eroboside, nouveau glucoside hydrolysable par l'émulsine, retiré de *Yorobus tuberosus* L. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, 12, p. 615-625.

Dosage de l'hexaméthylènetétramine dans les médicaments composés (1).

Un grand nombre de techniques ont été proposées pour le dosage de l'hexaméthylènetétramine dans les produits pharmaceutiques ; beaucoup d'entre elles deviennent inapplicables lorsqu'il s'agit de doser cette substance, non plus en solution pure, mais dans des mélanges plus ou moins complexes, et en particulier dans les spécialités pharmaceutiques.

1. Communication faite à la Société de Pharmacie de Paris, le 4^{er} juillet 1942.

EXAMEN RAPIDE DES PRINCIPALES TECHNIQUES DE DOSAGE DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE. — On peut classer ces techniques en deux groupes :

a) Hydrolyse préalable de $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ et titrage des produits de décomposition formés (aldéhyde formique et ammoniacque) ;

b) Précipitation de $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ par des réactifs divers et appréciation pondérale ou volumétrique de l'hexaméthylènetétramine combinée.

1° *Dosage de l'ammoniaque.* — L'hexaméthylènetétramine est hydrolysée à l'ébullition par un excès d'acide titré ; le formol se dégage, l'ammoniaque reste combinée à l'acide ; après départ total du formol, on titre l'excès d'acide non saturé par l'ammoniaque.

Cette technique figure au Formulaire des Hôpitaux militaires et dans la plupart des pharmacopées étrangères.

Le Codex de 1937 n'indique pas de méthode de titrage de l'hexaméthylènetétramine.

2° *Dosage du formol.* — Lors de l'hydrolyse acide, le formol peut être recueilli par distillation, et dosé :

— par iodométrie (R. GROS [1]) ;

— par cyanimétrie (E. SCHULEK et W. GERVAY [2]) ;

— par hydrargyrimétrie (E. REBAGLIATI [3]), etc.

3° *Technique pondérale de Foucry* [4]. — Précipitation et pesée du sulfate double d'uranyle et d'hexaméthylènetétramine, en milieu sulfurique et alcoolique.

Cette méthode, rapide et sûre, à condition de ne pas s'éloigner des conditions opératoires fixées par l'auteur, constitue l'une des meilleures techniques de dosage de l'urotropine.

4° *Autres méthodes.* — On a préconisé également la précipitation par le nitrate d'argent en excès, avec titrage en retour au sulfocyanure (J. MIKO [5]), ou encore le dosage pondéral à l'état de méthylène-diméthone (IONESCU et BODÉA [6]), etc.

L'HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE DANS LES MÉDICAMENTS. — DIFFICULTÉS DU DOSAGE. — Les techniques énumérées plus haut sont d'un emploi moins facile, si l'on a à doser non plus la substance pure, mais un médicament la renfermant en association avec des substances diverses. — Si l'on considère, par exemple, la technique par titrage de l'ammoniaque, on voit qu'il est très difficile de l'appliquer au titrage d'un produit complexe : la présence, dans le médicament composé, de substances à réaction acide ou alcaline, ou susceptibles de réagir d'une manière quelconque lors de l'ébullition en milieu acide (hydrolyse d'esters, décomposition de sels organiques à acides volatils, etc...), apporte au titrage de sérieuses perturbations.

Dans plusieurs cas, la technique de FOUCRY constituera le procédé de choix (?). Cette méthode n'est cependant pas d'une généralité absolue ; un certain nombre d'autres substances précipitent avec le réactif au sulfate d'uranyle ; parmi les plus courantes, on peut citer : pipérazine, diméthylpipérazine, éthylènediamine... (F. E. RAURICH-SAS [7]).

On rencontre également des médicaments dans lesquels l'hexaméthylène-

2. Le médicament à analyser est amené en solution aqueuse de concentration telle que 10 cm³ renferment 50 milligr. environ d'hexaméthylènetétramine ; à 10 cm³ de cette solution, on ajoute 10 cm³ du réactif suivant : nitrate d'urane, 10 gr. ; alcool à 95°, 170 cm³ ; acide sulfurique, 30 cm³.

Le précipité formé est filtré sur verre poreux (porosité G 4), puis lavé à l'alcool à 50° additionné de 5 % d'acide sulfurique, puis à l'alcool à 95°, puis à l'éther.

On pèse après séchage à 80°. Le poids du précipité, multiplié par 0,232, donne la quantité d'hexaméthylènetétramine contenue dans la prise d'essai.

tétramine est associée à des sels de calcium (lactate, gluconate, etc.) ; le dosage par la technique de FOUCRY est alors impossible, par suite de la précipitation de sulfate de calcium.

HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE ET CHARBON. — Cette association médicamenteuse est extrêmement fréquente, et présentée généralement sous forme de saccharure granulé répondant à la formule type :

Hexaméthylènetétramine	2 à 5 gr.
Charbon (animal, végétal ou activé)	10 à 25 gr.
Excipient	Q. S. 100 gr. de granulé.

La technique la plus simple, pour titrer un tel produit, consisterait à dissoudre dans l'eau un poids déterminé de granulé à filtrer, et à doser, dans une portion aliquote du filtrat, la substance active ; mais on constate que le charbon adsorbe une fraction de celle-ci, qui échappe ainsi au dosage. C'est ce que mettent en évidence les essais suivants :

Une quantité déterminée de solution d'hexaméthylènetétramine à 0,5 p. 100, soit 25 cm³, est mise en contact, durant une heure, avec du charbon activé (Acticarboné, qualité « L.O.O., médicinal »). On filtre et on prélève 10 cm³ du filtrat, sur lesquels le dosage est pratiqué par la technique de FOUCRY.

Les 10 cm³ renferment théoriquement 50 milligrammes.

Pour chaque pourcentage de charbon essayé, il a été fait deux essais identiques :

CHARBON AJOUTÉ (en grammes)	HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE retrouvée dans 10 cm ³ du filtrat (en milligrammes)	
	1 ^{er} essai	2 ^e essai
Témoin sans charbon	50,35	50,45
0 gr.,10 de charbon	47,55	48,00
0 gr.,50 de charbon	39,90	39,80
1 gr. de charbon	29,45	29,70
2 gr. de charbon	13,90	15,50

Dans le cas de présence simultanée de charbon et d'hexaméthylènetétramine, tout dosage direct est donc impossible ; on peut avoir recours à divers artifices pour extraire la substance adsorbée ; il m'a paru plus simple d'utiliser la décomposition quantitative de l'hexaméthylènetétramine en aldéhyde formique, par ébullition en milieu acide, et de rechercher si les vapeurs de formol sont totalement entraînées par la vapeur d'eau, même en présence de charbon. On a vu plus haut que le titrage du formol libéré par hydrolyse constitue le principe d'un certain nombre de techniques de dosage de l'hexaméthylènetétramine ; E. SCHULEK et W. GERVAY [2] en font la base de leur méthode, et signalent que le formol libéré peut être dosé sans distillation préalable, dans les médicaments renfermant du sucre, mais que la distillation donne des résultats plus exacts.

Je n'ai pas trouvé, dans la bibliographie, de méthode de dosage systématiquement adaptée à la détermination de l'hexaméthylènetétramine contenue dans les mélanges complexes constitués par les spécialités pharmaceutiques.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE ADOPTÉE. — Plusieurs techniques de titrage des

aldéhydes sont basées sur le fait suivant : en milieu acide ou neutre, l'aldéhyde réagit sur un excès de bisulfite de sodium ; l'excès de bisulfite peut être détruit par l'iode, mais le bisulfite combiné à l'aldéhyde demeure inattaqué. Si l'on ajoute alors un excès de bicarbonate de sodium, la combinaison bisulfitique se trouve dissociée, et le bisulfite libéré est titré par l'iode, au fur et à mesure de sa mise en liberté.

Cette technique semble présenter les plus grandes garanties de spécificité ; précédée d'une hydrolyse de l'hexaméthylènetétramine en milieu acide, et d'un entraînement à la vapeur du formol libéré, elle permet, dans la majorité des cas, de réaliser, à partir d'un mélange complexe, un dosage satisfaisant.

APPAREILLAGE ET TECHNIQUE. — On introduit la prise d'essai contenant une quantité d'hexaméthylènetétramine voisine de 10 milligr. dans un ballon à distiller de 250 cm³ ; on ajoute 2 cm³ d'une solution à 25 % d'acide tartrique, et on dilue à 50 cm³ environ. On fait barboter dans le liquide de la vapeur d'eau provenant d'un générateur de la capacité d'environ 1 litre. La vapeur est ensuite condensée dans un réfrigérant, puis recueillie dans un verre contenant 25 cm³ d'une dilution de bisulfite de sodium liquide (5 cm³ pour 250 cm³ d'eau distillée) ; l'on recueille environ 500 cm³ du liquide ; la vitesse de distillation doit être réglée de telle manière que le volume du liquide dans le ballon à distiller reste sensiblement constant.

Au distillat, on ajoute de l'empois d'amidon puis, goutte à goutte, de la solution N/10 d'iode jusqu'à virage au bleu. Par addition d'un excès de bicarbonate de Na (2 à 3 gr.), le liquide se décolore. On ajoute alors goutte à goutte, lentement, de l'iode N/10 jusqu'à teinte bleue persistante (sans virage au violet ou au rose). Le nombre de centimètres cubes utilisés pour la saturation en milieu bicarbonaté, multiplié par 0,00117, représente la quantité d'hexaméthylènetétramine dans la prise d'essai.

Cette technique est justifiée par les faits suivants :

a) Le formol ne réagit pas sur l'iode en milieu acide ni neutre ; dans ce cas, la quantité d'iode consommé correspond exactement à l'oxydation du bisulfite de la combinaison bisulfitique.

b) De nombreux essais ont montré que, dans les conditions opératoires précisées ci-dessus, le volume de distillat recueilli (500 cm³) contient la totalité du formol libéré, et ceci, dans tous les cas étudiés et qui seront examinés plus loin.

c) Il est indispensable qu'il reste à la fin de la distillation un excès de bisulfite de sodium ; si la quantité en excès est trop faible, une partie du formol ne se combine pas au bisulfite et échappe ainsi au dosage. Expérimentalement, on peut constater qu'un excès de bisulfite correspondant à 5 cm³ d'iode N/10 est suffisant.

d) La décomposition de la combinaison bisulfitique en milieu bicarbonaté est lente ; l'iode doit donc être ajouté goutte à goutte et lentement, surtout vers la fin du titrage ; la décoloration de l'empois est alors très lente, et il faut quelque attention pour déterminer le terme exact du virage. On utilisera pour le titrage une burette au 1/20 de centimètre cube, ou mieux une microburette ; le virage pourra être facilement évalué, à 0 cm³,05 près.

QUELQUES APPLICATIONS. — 1° *Titrage d'une solution pure d'hexaméthylènetétramine.* — On part d'une solution obtenue par pesée d'hexamé-

thylènetétramine chimiquement pure (3). Les dosages ont été exécutés simultanément, sur des prises d'essai aliquotes, par entraînement à la vapeur et par la méthode pondérale de FOUCHY ; dans les exemples donnés ci-dessous, les résultats ont été rapportés au titre pour cent de la solution :

TITRE de la solution obtenue par pesée	DOSAGE PONDÉRAL (FOUCHY)	DOSAGE par le bisulfite et l'iode
1° 0,3755	a) 0,378	0,373
	b) 0,376	0,380
2° 0,5000	a) 0,510	0,503
	b) 0,502	0,507
3° 0,4905	a) 0,492	0,495
	b) 0,495	0,491
	c) 0,491	0,496
	d) 0,486	0,500

Les résultats obtenus sont concordants ; l'erreur relative moyenne est inférieure à 1 %, et les plus grandes divergences n'excèdent pas 2 %.

2° *Dosage de l'hexaméthylènetétramine en présence de saccharose.* — La plupart des spécialités pharmaceutiques renfermant de l'hexaméthylènetétramine sont présentées au public sous forme de granulé renfermant un fort pourcentage de sucre (60 à 90 % en général) ; il y a donc lieu d'examiner l'influence possible du saccharose sur la marche du dosage par entraînement à la vapeur (4).

Au cours de la distillation, l'acidité du milieu provoque l'hydrolyse du sucre, et même, si le milieu vient à se concentrer, une attaque plus profonde, avec formation de produits aldéhydiques (c'est-à-dire : se combinant au bisulfite en milieu neutre, et libérés en milieu bicarbonaté) et entraînés par la vapeur d'eau ; il y a là une cause d'erreur qu'il importe d'éviter.

En veillant à ce que le contenu du ballon distillatoire ne se concentre pas durant l'entraînement et, en utilisant pour acidifier le milieu, une solution à 25 % d'acide tartrique, dont l'action est moins brutale que celle d'un acide minéral, on n'observe jamais l'apparition de produits aldéhydiques provenant du saccharose ; de nombreux titrages « à blanc » exécutés dans les conditions opératoires précédemment décrites, avec des quantités de sucre variant de 0 gr.,20 à 2 gr., ont tous confirmé ce fait. Après destruction de l'excès de bisulfite et addition de bicarbonate de Na, le virage de l'empois est obtenu avec 0 cm³,05 à 0 cm³,1 de solution N/10 d'iode.

3° *Titrage en présence de charbon.* — On a vu que beaucoup de spécialités pharmaceutiques associent l'hexaméthylènetétramine au charbon, ce qui rend inapplicables la plupart des techniques de dosage.

Les quelques chiffres suivants, extraits de nombreuses séries de dosages, montrent que le charbon ne gêne nullement la méthode de dosage proposée. Les essais ont porté sur les charbons : animal, végétal et activé (et en particulier sur les qualités L.OO et L.W. d'Acticarbone),

3. Nous avons employé l'Uroformine Gobey.

4. Les conditions opératoires sont les suivantes : la concentration en hexaméthylènetétramine la plus favorable est voisine de 10 milligr. dans la prise d'essai ; par conséquent, les granules titrant généralement de 1 à 5 %, on aura des prises d'essai de 0 gr. 20 à 1 gr.

	HEXAMÉTHYLÈNE- TÉTRAMINE ajoutée (en grammes)	HEXAMÉTHYLÈNE- TÉTRAMINE retrouvée par distillation du formol (en grammes)
(CH ₂) ₆ N ₄	0,005	0,00509
Charbon activé	2	"
(CH ₂) ₆ N ₄	0,010	0,00995
Charbon activé	1	"
(CH ₂) ₆ N ₄	0,010	0,00987
Charbon	0,50	"
Sucre	2	"
(CH ₂) ₆ N ₄	0,010	0,0101
Charbon	0,20	"
Sucre	0,50	"

Les résultats sont identiques si on laisse la solution de (CH₂)₆N₄ en contact avec le charbon pendant plusieurs heures avant de soumettre l'essai à l'entraînement.

4° *Titrage dans un médicament quelconque.* — La technique décrite ci-dessus a été appliquée au dosage de l'hexaméthylènetétramine dans un nombre considérable de formules spécialisées.

Pour cela, le produit à analyser (comprimés ou granulé) est broyé au mortier, pour obtenir une prise d'essai homogène, dont on prélève une portion renfermant environ 10 milligr. de (CH₂)₆N₄. Cette prise d'essai est placée dans le ballon à distiller, additionnée d'eau et d'acide tartrique, puis soumise à l'entraînement par la vapeur.

Il serait fastidieux d'énumérer les formules de tous les produits dosés ; on en indiquera simplement les principaux constituants : sucre, charbon, peptones, sulfate et chlorure de magnésium, sulfate de sodium, bicarbonate de sodium, benzonaphthol, pipérazine, lactate d'aluminium, lactate de calcium, gluconate de calcium, salicylate de sodium, bleu de méthylène, extraits végétaux divers, produits opothérapiques variés.

Dans tous les cas, l'hexaméthylènetétramine a été titrée avec une précision satisfaisante (erreur relative voisine de 1 %) au contact de ces diverses substances ; des vérifications ont été faites au moyen de mélanges témoins, additionnés de quantités connues d'urotropine.

La technique proposée est donc directement applicable au contrôle analytique des formules pharmaceutiques les plus variées renfermant de l'hexaméthylènetétramine.

Robert PAULAIS,
Pharmacien, Docteur ès Sciences

(Laboratoire de Pharmacie galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GROS (Raoul). Dosage de l'hexaméthylènetétramine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, (8), **22**, p. 244-244.
[2] SCHULEK (E.) et GERVAT (W.). Ueber die Bestimmung des Hexamethylentetramins in Arzneizubereitungen. *Z. f. anal. Chem.*, 1933, **92**, p. 406-417. — Ueber die Bestimmung des Hexamethylentetramins u. s. w. *Z. f. anal. Chem.*, 1935, **102**, p. 274-274.

- [3] REBAGLIANI (E.). El metodo hidrargimetrico applicado a la dsarminacion del formol y de la exametilenotramina. *Anales de Farmacia y Bioquímico*, 1930, 4, p. 150-159.
- [4] FOCRAY (J.). Le dosage de l'hexaméthylènetétramina par précipitation du sel double d'uranylo et d'hexaméthylènetétramine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1934, (8), 20, p. 168-170.
- [5] MIKO (Julius von). Ueber die argentometrische Wertbestimmung des Hexamethylentetramins. *Pharm. Zentralh.*, 1933, 74, p. 642-643.
- [6] IONESCU (M. V.) et BOREA (G.). Une nouvelle méthode (gravimétrique) pour le dosage du formol et de l'urotropine. *Bull. Soc. chim. France*, 1930, (4), 47, p. 1408-1419.
- [7] RAURICH-SAS (P. E.). Determinacion de exametilenotramina, de piparacina, de dimetil-piperacina y de sus mezclas en medicamentos complejos. *Gravimetria de la etilenodiamina*, *Anales de la Soc. Esp. de Fisica y Quimica*, 1932, 32, p. 979-984.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Le Doyen Pierre Seyot (1876-1942).

Lorsque, voici plus de vingt ans, je me présentais, jeune stagiaire, dans le laboratoire de Botanique, afin d'être agréé pour la grande herborisation annuelle, j'étais loin de penser que le douloureux devoir d'évoquer la mémoire de M. le Doyen Seyot me serait un jour réservé.

Ma peine est d'autant plus profonde que celui dont je dois brièvement retracer la carrière scientifique et professionnelle fut tout d'abord mon maître avant que je devinsse son collègue et son ami.

Né à Chasné (Ille-et-Vilaine), le 3 mai 1876, Pierre SEYOT, après de brillantes études secondaires, entra à l'Université de Rennes en 1893. Il fit trois années de stage chez M. MARTIN, pharmacien à Fougères, et poursuivit sa scolarité à l'École de Pharmacie en même temps qu'il préparait sa licence ès sciences.

En 1901, afin de s'assurer la possibilité de vivre dans la capitale bretonne pendant la durée des cours, il ouvre une pharmacie estivale à Paramé et s'inscrit en vue du diplôme de doctorat en Médecine.

C'est alors qu'il débute dans la carrière scientifique comme préparateur de Botanique.

Docteur ès sciences en 1908, avec une importante étude morphologique et physiologique sur le Cerisier, il tend à orienter ses recherches vers des applications pratiques en donnant aux horticulteurs et arboriculteurs une base scientifique à la culture de leurs plantes.

Il obtient, deux ans plus tard, le grade de Professeur suppléant des chaires de Pharmacie et de Matière médicale de l'École de Médecine et de Pharmacie de Rennes ; il sera titularisé en 1912.

A la déclaration de guerre, partant comme médecin auxiliaire dans un bataillon d'Infanterie, il reviendra décoré de la Croix de guerre après avoir parcouru les Flandres, l'Artois, la Somme et Verdun.

C'est en 1919 qu'il est nommé Professeur d'Histoire naturelle à la Faculté de Pharmacie de Nancy, pour remplacer le Professeur LAVIALLE, appelé à l'Université de Strasbourg.

En Lorraine, pendant plus de vingt ans, P. SEYOT va mettre au service de notre Université et de notre profession ses qualités de cœur et son intelligence.

Très actif, il est rapidement remarqué par ses collègues qui, lors de la nomination de M. le Doyen BRUNTZ à la tête de l'Université, l'appellent pour lui succéder.

Je l'entends encore nous dire : « Quand on accepte une tâche comme

celle-là, simplement par devoir, on est moins touché par les obligations qu'elle impose ou les satisfactions qu'elle procure. Soyez persuadés qu'en toutes circonstances ma conduite sera uniquement guidée par le sentiment que j'ai de tout ce qu'implique ce mot « Devoir ». »

En 1935, il ne se représente pas aux suffrages de ses collègues. La tourmente de 1939 va, malgré lui, le rappeler brutalement à l'activité pour remplacer doyen et assesseur mobilisés. Il se dépense alors sans



LE DOYEN PIERRE SEYOT

(1876-1942)

compter, ne quittant à aucun moment son poste, donnant à tous, dans une période particulièrement difficile, le plus bel exemple de courage et de dévouement.

Dès l'armistice, il consacre toutes ses forces à la restauration de notre Faculté, dont on avait fait un camp de prisonniers, mais, hélas ! la résistance de l'homme ne correspond pas toujours à la vaillance de sa volonté. Insidieusement, le mal l'oblige à délaisser sa table de travail. Il crut très longtemps à une intoxication passagère, et, jusqu'au dernier jour, il voulut connaître les détails de la marche journalière de la maison.

Durant tout son décanat, le Doyen P. Seyot a fait preuve d'éminentes

qualités d'administrateur en concourant puissamment aux mesures qui ont eu pour but d'améliorer et d'accroître l'importance de notre Université. Peut-on ne pas rappeler la large contribution qu'il apporta à l'édification de la nouvelle Faculté de Pharmacie ?

Le Professeur était excellent, nombreux sont ceux qui ont conservé de ses leçons, des excursions botaniques qu'il dirigeait avec tant d'entrain, un souvenir ineffaçable. Les travailleurs qui se sont trouvés amenés à le consulter ne peuvent oublier la cordialité de son accueil, les précieux conseils que si volontiers il leur prodiguait, et les paroles d'encouragement qu'avec tant de bienveillance il se plaisait à leur adresser.

P. Seyot était fier de ses origines, il aimait à les rappeler. Pharmacien, il l'était resté au sein des multiples fonctions qu'il avait été appelé à remplir, n'admettant pas que l'on portât atteinte au prestige d'une profession à laquelle il appartenait. C'est pourquoi il a laissé le meilleur souvenir parmi les praticiens dont il avait su conquérir l'estime et la confiance, en se montrant, en toutes circonstances, le défenseur écouté.

Il apporta d'ailleurs une collaboration active aux groupements professionnels en consentant à remplir les fonctions de Pharmacien-inspecteur, s'acquittant de son mandat avec beaucoup de tact et mettant son amour-propre à lutter contre des abus commerciaux d'une profession qu'il voulait digne et respectée.

En dehors de l'Université, P. Seyot sut rendre d'éminents services ; il ne se déroba jamais lorsqu'on fit appel à son dévouement. C'est ainsi qu'il s'intéressa aux affaires municipales et hospitalières de la ville de Nancy. Nos relations à la Commission administrative des Hospices, dont il était membre, furent toujours les meilleures.

Pendant plusieurs années, il appartint au Conseil départemental d'Hygiène, où l'étendue et la sûreté de ses connaissances lui permirent de s'intéresser aux questions les plus diverses et les plus complexes.

Il faisait partie de nombreuses sociétés scientifiques : Société botanique de France, Société des Sciences, Société de Mycologie lorraine dont il était le Président, en raison de sa haute compétence.

Les restrictions actuelles m'empêchent de faire l'énumération de ses différents travaux. Je rappellerai simplement qu'ils concernent les branches de la Pharmacie professionnelle et scientifique et plus particulièrement la Cryptogamie. Tous les amateurs de champignons connaissent son *A. B. C. mycologique*. A maintes reprises, il apporta aussi sa collaboration à ce *Bulletin*.

Une si féconde activité lui avait valu des distinctions honorifiques et le Gouvernement, à plusieurs reprises, avait tenu à reconnaître ses mérites.

En écrivant ces lignes trop brèves, une profonde tristesse me saisit, c'est qu'en effet, avec le Doyen P. Seyot disparaît l'un des derniers maîtres qui me dirigèrent dans la carrière pharmaceutique. Trois physionomies, en cet instant, passent devant mes yeux, celles de trois hommes disparus depuis peu de temps, trois hommes qui, issus de générations différentes, se sont successivement passé le flambeau pour le transmettre à ceux qui devaient leur succéder, et ont donné le meilleur d'eux-mêmes à notre Faculté de Pharmacie de Nancy. Qu'il me soit permis aujourd'hui de les associer dans un même sentiment de vénération et de piété reconnaissante.

A. MEUNIER,

Professeur de Pharmacie galénique
à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

Exposés annuels de Biochimie médicale, publiés sous la direction du professeur POLONOVSKI (3^e série). 1 vol. in-8°, 296 pages, 15 figures. Prix : 110 fr. MASSON, édit., Paris, 1942. — Après deux ans d'intervalle, voici que paraît la troisième série d'*Exposés annuels de Biochimie médicale*. Elle ne le cède en rien en intérêt et en autorité aux séries précédentes, étant donnés le choix des sujets traités et la personnalité des auteurs. Cela ressort suffisamment de la liste des articles, les uns plus spécialement chimiques, les autres plus spécialement biologiques, tous d'incontestable importance. Ce sont les suivants :

Les médiateurs chimiques (H. BÉNARD). — Vitamine C et système osseux (J. ROCHE). — Les vitamines K (C. SANNIÉ). — Transamination, racémisation de l'acide glutamique et cancer (M. POLONOVSKI). — Structure des protéines (P. BOULANGER). — Les toxines bactériennes (A. BOIVIN). — Constitution chimique des anticorps (M. MACHEBŒUF et M^{lle} M. FAURE). — Modifications chimiques du plasma sanguin au cours de l'infection (M.-F. JAYLE). — Biochimie du cuivre (S.-B. BRISKAS). Biochimie de la vagotonine (D. SANTENOISE). — La phosphatase des os (J. ROCHE). — La diathèse oxalique (Ch.-O. GULLAUMIN).

Le succès d'un tel ouvrage est assuré. Il apportera aux biochimistes, avec d'excellentes mises au point, les indications bibliographiques indispensables à qui voudra prendre, des divers sujets, une connaissance plus étendue. On est particulièrement heureux, dans les circonstances actuelles, de voir les biochimistes français prendre une si grande part dans la diffusion de travaux auquel ils apportent eux-mêmes une si importante contribution.

M. MASCRÉ.

LOEPER (M.). **Thérapeutiques associées (Auxothérapie)**. 1 vol. grand in-8°, broché, 130 pages avec figures. Préface du doyen A. BAUDOIN. Publication de l'*Institut de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Paris*. Prix : 45 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1942. — L'Institut de Thérapeutique créé par le professeur LOEPER est un organisme de recherches et d'enseignement; aussi, sous ses auspices, des collaborateurs d'élite ont fait, avec un vif succès, des conférences portant sur des sujets d'actualité thérapeutique. Leur groupement constitue le présent volume, qui débute par quelques pages dans lesquelles M. LOEPER définit l'auxothérapie, ou médication renforcée, et ses principaux modes.

Contraint de nous limiter, nous citerons, dans l'ordre même où ces diverses parties se succèdent : Les associations médicamenteuses en thérapeutique cardio-vasculaire, par Ch. LAUBRY; L'association du soufre au traitement de l'hypertension artérielle, par M. LOEPER, et l'association de la chirurgie au même traitement, par R. LERICHE; L'association du choc en thérapeutique neuropsychiatrique, par H. CLAUDE; la Röntgenthérapie totale et les actions humorales indirectes, par A. DOGNON; Injections intraveineuses lentes et continues, par H. BÉNARD; L'anesthésie par voie veineuse, par S. OBERLIN, enfin : Les ressources thérapeutiques du cortex surrénal, par A. GIROUD.

Bien que cet ouvrage soit, en principe, surtout destiné au médecin, le physiologiste et le pharmacien y trouveront beaucoup à glaner; ils se familiariseront avec les modes d'emploi actuels de nombreux agents thérapeutiques, parmi lesquels nous notons l'adrénaline, la tyramine, les barbituriques (l'évipan sodique en particulier), le cardiazol, les hormones de la corticale surrénale, etc.

Ce livre leur permettra de suivre les derniers progrès dans le domaine des chapitres thérapeutiques envisagés.

R. WEITZ.

JUSTIN-BESANÇON (L.) et LWOFF (A.). **Vitamine antipellagreuse et avitaminoses nicotiniques**, 1 vol. in-8°, 286 pages. Prix : 90 fr. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1942. — Le problème de la pellagre est resté longtemps un des plus mystérieux; sa liaison avec l'alimentation semblait indéniable et cependant les causes les plus diverses pouvaient être retenues, avec autant de raisons semblait-il. Il a fallu réunir les patients efforts de médecins, de physiologistes et de biochimistes du monde entier pour arriver enfin à une solution quasi-définitive. Les travaux publiés sur cette question sont innombrables et il faut remercier MM. JUSTIN-BESANÇON et LWOFF d'avoir entrepris une si complète et si parfaite mise au point. L'un et l'autre, fort heureusement, avaient déjà consacré une large part de leur activité à l'étude de la vitamine antipellagreuse et de la pellagre, tant en clinique qu'au laboratoire. Les difficultés actuelles ont pu empêcher sans doute l'adjonction de références de la dernière heure; mais il faut reconnaître que leur besoin ne se faisait pas absolument sentir. Tout ce qui est essentiel figure dans cette ample monographie qui se subdivise, ainsi que d'ailleurs l'annonce son titre, en deux parties : la vitamine antipellagreuse, d'une part, et les avitaminoses nicotiniques, d'autre part. Il est évident que M. LWOFF a plus étroitement collaboré à la première et M. JUSTIN-BESANÇON à la seconde et pourtant un « équilibre heureux » des chapitres rend cet ouvrage particulièrement aisé à consulter. Après un historique rapide de la pellagre et de la vitamine antipellagreuse, qui est comme on sait l'amide nicotinique, les auteurs font une étude chimique de cette vitamine et un exposé des méthodes de dosage; puis ils envisagent son rôle biologique sous forme de coenzymes dans l'organisme. La connaissance de la répartition de la vitamine dans les tissus, dans le sang, dans l'urine, dans les aliments, des besoins quantitatifs de l'organisme et de l'avitaminose qui apparaît chez les divers animaux privés de cette vitamine, nous prépare à une meilleure compréhension des avitaminoses nicotiniques, observées en clinique beaucoup plus fréquemment qu'on n'imagine. Rien n'est passé sous silence de leurs différentes formes : monosymptomatiques ou associées, frustes et inapparentes, etc. ... Pharmacodynamie, thérapeutique (en dehors même des avitaminoses) et conduite des traitements constituent les chapitres terminaux particulièrement utiles. Ajoutons qu'un index alphabétique des matières permet de trouver rapidement les renseignements cherchés.

R. LECOQ.

CHEVALIER (Auguste). **L'Agriculture coloniale**. 1 vol. in-16, broché, 128 pages. Collection : *Que sais-je?* (n° 62). Prix : 12 fr. Presses universitaires de France, édit., Paris, 1942. — L'auteur, membre de l'Institut, est bien connu des lecteurs du *B. S. P.*, car depuis quarante ans, ce *Bulletin* a donné, à maintes reprises, des résumés ou des extraits de ses travaux.

L'Agriculture coloniale touche, en effet, de très près à la « Matière médicale » et à l'Histoire des drogues simples d'origine végétale.

Après un aperçu sur l'agriculture et la biogéographie des pays chauds,

l'auteur a divisé l'ouvrage en chapitres tantôt historiques et pittoresques, tantôt documentés et vécus, sur la découverte et l'introduction des plantes coloniales, les systèmes de cultures, les jardins des colonies (jardins botaniques et jardins d'essais, malheureusement trop souvent de durée éphémère), les cultures vivrières et les cultures industrielles.

Tandis que la sélection et la technique scientifique ont donné des résultats remarquables, par exemple pour l'*Hevea* à caoutchouc et les *Cinchona* introduits aux Indes néerlandaises, il reste beaucoup à faire pour l'agriculture autochtone et les petites industries rurales. Dès que la situation mondiale sera redevenue normale, l'agriculture coloniale aura un rôle de première importance « pour reconstituer les stocks et pour satisfaire à des besoins matériels considérables ». Ce petit ouvrage de M. Aug. CHEVALIER, lu par les pharmaciens, leur remettra en mémoire un grand nombre de détails sur les plantes à usage alimentaire, médicinal ou industriel. R. WEITZ.

PEYRE (P.) et SCHÉHADÉ (H.). **Les amandiers. Histoire, légendes, littérature. L'arbre, ses fruits, son huile. Les parasites végétaux et animaux. Toxicologie et législation agricole.** 1 vol. in-8°, broché, 278 pages avec 33 figures. Prix : 90 fr. JOUVE et C^o, édit., Paris, 1944. — Comme le dit, dans la préface de cet ouvrage, M. Max BERNARD, directeur au Ministère de l'Agriculture, « la question des oléagineux est, plus que jamais, à l'ordre du jour ».

D'une plume élégante, les auteurs ont rassemblé ici tout ce qui, de près et parfois de loin, s'apparente aux amandiers. Ils retracent à grands traits l'historique de ceux-ci, depuis les Hébreux jusqu'à MISTRAL, en passant par COLUMELLE, VIRGILE, PLATINE DE CRÉMONE, etc., puis ils en décrivent les deux principales variétés (*dulcis* et *amara*), l'extraction de l'huile, la cyanogénèse et la lipogénèse et reproduisent une statistique de la production dans les départements français du Midi.

Ensuite, sont passées en revue de très nombreuses formules officinales comportant des amandes ou de l'huile d'amande, depuis celles du *Codex* de 1818 jusqu'à nos jours.

La diététique et la bromatologie donnent matière à fournir des recettes de pâtisserie et de confiserie (macarons, nougats, pâtes d'amandes diverses, dragées).

Les parasites de l'amandier, champignons, bactéries et surtout insectes, sont décrits en détail (80 pages), tandis que les chapitres suivants apportent des notions utiles sur les produits, végétaux ou chimiques, utilisés pour la défense sanitaire des vergers.

L'ouvrage se termine par un index bibliographique important et par des tables bien ordonnées. Il est de lecture facile et se recommande aux confrères qui s'intéressent à la Phytopharmacie, et plus spécialement à ceux des régions où fleurit l'amandier, annonciateur du printemps.

R. WEITZ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Physique appliquée.

Sur les mesures précises et pratiques de la tension superficielle. PIGON (M.) et MANGEOT (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 145-154. — Après avoir passé en revue les diverses méthodes de mesure de la tension superficielle, et les facteurs susceptibles d'influencer cette

détermination, les auteurs proposent une méthode simple, précise, ne nécessitant qu'un petit volume de liquide. Elle consiste à utiliser un tube capillaire, à le plonger dans une goutte de liquide contenu dans un tube thermostat; après ascension du produit, on soulève le capillaire et réalise une goutte pendante; on détermine ensuite la pression gazeuse nécessaire pour ramener le ménisque exactement à l'extrémité inférieure du capillaire.

R. Cr.

Chimie végétale.

Présence de québrachitol dans les feuilles d' « Acer Pseudo-platanus » L. et d' « Acer platanoides » L. MALMY (M.) et BOUVET (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 2, p. 5-10.

R. Cr.

Sur l'huile de semence de Laurier du Portugal, « Cerasus lusitanica » L. HÉRISSEY (H.) et POIROT (G.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 97-99. — A partir de 77 gr., 3 de semences sèches, les auteurs ont préparé 47 gr. d'huile (rendement : 27,2 %) dont les constantes sont : $D = 0,9388$; indice de réfraction = 1,4829 à 23° C; indice d'acidité = 5,97; indice de saponification = 200,14; indice d'iode = 115; taux d'insaponifiable = 1 %. Cette huile est lentement siccativante et remarquable par sa densité élevée.

R. Cr.

Sur la biologie du « Merulius tremellosus » Fr. Isolement du pigment provoquant le virage de la pigmentation du jaune au rouge (1). GARNAL (Pierre). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 118-122. — Le pigment considéré est de nature anthraquinonique, à point de fusion élevé (355° [décomp.], bloc MAQUENNE).

R. Cr.

Le Karkadé (Hibiscus Sabdariffa L.). Etude des caractères chimiques, botaniques et pharmacologiques. RÉAUBOURG (G.) et MONCEAUX (R. H.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 292-305. — Description de la plante et de la drogue. Du point de vue chimique, la drogue se caractérise par la présence d'acides organiques (citrique et malique), de pigments anthocyaniques, d'acide ascorbique et de mucilage.

R. Cr.

Chimie biologique.

Sur le système phosphatasique des hématies. ROCHE (J.) et BULLINGER (M^{lle} E.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 617-628. — Mise en évidence dans les hématies d'un système phosphatasique comprenant les deux phosphomonoestérases A₁ et A₂ de la classification de FOLLEY et KAY; étude de l'action de divers activateurs et inhibiteurs spécifiques; essai de séparation et de purification des phosphatases des hématies.

R. Cr.

Nouvelle technique de dosage colorimétrique des sulfamides dans les liquides biologiques. PAGET (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 16-19. — Description d'une technique rapide basée sur le principe suivant : diazotation de la fonction amine libre; copulation du diazoïque avec le thymol en solution alcaline, comparaison de la coloration obtenue avec une gamme d'étalons stables, de préparation et de conservation faciles.

R. Cr.

1. Voir également GARNAL (Pierre). Etude biochimique du *Merulius tremellosus*. Thèse Doct. Pharm. Univ. Paris, juillet 1941. Jouve et C^{ie}, éditeurs.

Remarque sur le dosage des dérivés sulfamidés dans le liquide céphalo-rachidien. GIRARD (P.), SCHUSTER (G.) et BLONDE (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 637-641. — Recherche des dérivés sulfamidés dans le liquide céphalo-rachidien chez des malades atteints de méningite cérébro-spinale, après ingestion per os des produits 1462 F ou 693, à des doses variant de 2 à 6 gr. par jour; la présence de 1 à 4 milligr. de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien paraît douée d'une efficacité spécifique. Les dosages ont été effectués par la méthode colorimétrique de E. K. MARSHALL (*Journ. of biol. Chem.*, 1939, 128, p. 537-550).

Pour exprimer par rapport à la préparation 693 (para-aminobenzène-sulfamidopyridine) les résultats exprimés en 1462 F (para-aminobenzène-sulfamide), il suffit de multiplier ces derniers par le facteur 1,5. R. Ca.

Du taux de la glycorachie au cours d'infection méningée. SCHUSTER (G.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 170-172. — L'hyperglycorachie n'est pas un phénomène constant au cours de la méningite cérébro-spinale, même lorsque le liquide renferme à l'examen direct une quantité appréciable de germes. Elle diminue au cours du traitement et son retour à la normale coïncide avec la guérison. Enfin elle n'a été observée que dans 37 cas sur 42 observations, soit 85 %. R. Ca.

Réactif destiné à remplacer la solution d'acide trichloracétique pour le dosage de l'urée sanguine par l'hypobromite. FLEURY (P.) et LE SAULX (M^{lle}). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 28-30. — Les auteurs préconisent l'emploi du réactif suivant : nitrate de sodium, 60 gr.; eau, q. s. pour 100 cm³; acide nitrique (D = 1,38), 40 cm³. Le mode d'emploi est identique à celui du réactif trichloracétique, c'est-à-dire un volume de réactif pour un volume de sérum. R. Ca.

Teneur en urée de la salive et du sérum sanguin du cheval après injections d'arécoline ROSSI (P.) et DAUBARD. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1586-1587. — L'arécoline ne semble pas déclencher, chez le cheval, une concentration uréique du sang; la salive du cheval ne semble pas s'enrichir en azote ammoniacal dans les toutes premières heures qui suivent son émission. P. B.

De l'influence des facteurs climatiques sur la constante moléculaire simplifiée et corrigée du lait et sur les variations quantitatives et qualitatives de ses éléments principaux. (Etude appliquée au lait de vache des hautes vallées alpines.) MATHIEU (G.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9^e s., 2, p. 162-170. — Le lait alpin est moins riche en phosphore (caséine phosphates), que les autres laits français; par contre il est nettement plus riche en calcium, en lactose et en chlorures. En conséquence, sa constante moléculaire simplifiée et corrigée est plus élevée. Quoi qu'il en soit, cette constante chimique n'en est pas moins un test sûr pour le contrôle du lait strictement montagnard, comme pour celui des autres provinces françaises. R. Ca.

L'hormone gonadotrope de l'urine de femme enceinte. II. Étude chimique de préparations ayant une haute activité biologique. The gonadotropic hormone of urine of pregnancy. II. Chemical studies of preparations having high biological activity. GURIN (S.), BACHMAN (C.) et WILSON (D. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, 133, n° 2, p. 467. — La purification de l'hormone gonadotrope provenant de l'urine de femme enceinte est obtenue en épuisant par le chloroforme la solution aqueuse portée au pH 5, puis en dialysant, précipitant, lavant et desséchant dans le vide. Les réac-

tions à l'orcinol et au carbazol ont permis de caractériser, dans la molécule de l'hormone, du galactose et non du mannose. Il semble qu'on se trouve en présence d'un hexosamine-digalactose acétylé par la fonction amine et par un autre groupe non identifié de la molécule.

R. L.

L'hormone gonadotrope de l'urine de femme enceinte. III. Pureté évidente obtenue par étude de l'électrophorèse et de la sédimentation.

The gonadotropic hormone of urine of pregnancy. III. Evidence of purity obtained by studies of electrophoresis and sedimentation. GURIN (S.), BACHMAN (C.) et WILSON (D. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, 133, n° 2, p. 477. — L'activité de l'hormone gonadotrope paraît liée à une glycoprotéine qui se révèle comme à peu près homogène électrochimiquement. Si la molécule est sphérique, la sédimentation est en faveur d'un poids moléculaire de 60.000 à 80.000. Le point isoélectrique déterminé par l'appareil de microélectrophorèse de BULL est compris entre les pH 3,2 et 3,3.

R. L.

Glycémie de rats recevant les sucres cataractogènes galactose et xylose.

Blood sugar levels in rats receiving the cataractogenic sugars galactose and xylose. DARBY (W. J.) et DAY (P. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, 133, n° 2, p. 503. — Des essais effectués sur des rats de vingt et un et vingt-huit jours à l'aide de régimes renfermant 85 % d'arabinose, de xylose, de glucose, de lévulose, de galactose et de mannose, ont montré que l'action cataractogène du galactose se retrouve chez le xylose; les autres monosaccharides sont dépourvus de cette action. La durée moyenne de production de la cataracte, appréciée par des examens ophtalmoscopiques fréquents, est de cinq jours environ. Quoique les taux de glycémie, déterminés par la méthode FOLIN-MALMROS soient assez élevés avec les sucres cataractogènes, il ne semble pas y avoir de rapport direct entre la rapidité d'apparition des accidents et l'élévation de la glycémie. Le xylose et le mannose provoquent chez les rats en expérience de la diarrhée; avec l'arabinose les troubles sont encore plus graves et ne permettent pas des survies de plus de dix à dix-huit jours.

R. L.

Analyse des protides urinaires et des fractions variées des protides du sérum humain et du sérum du porc.

Analyses of urinary protein and various fractions of human and pig serum protein. MURRILL (W. A.), BLOCK (W. D.) et NEWBURGH (L. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, 133, n° 2, p. 521. — Les analyses effectuées montrent que l'albumine urinaire est constituée par les protides sériques ou par un mélange de sérine et de globuline dans des proportions analogues à celles qui se trouvent dans le sérum.

R. L.

La chlorophyllase.

Chlorophyllase. WEAST (C. A.) et MACKINNEY (G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, 133, n° 2, p. 551. — La chlorophyllase est un enzyme relativement spécifique, dissociant le groupe phytol esterifié présent dans la chlorophylle. Elle reste mal connue parce qu'elle n'agit qu'à fortes concentrations dans l'alcool, l'acétone ou l'eau. Des essais ont été pratiqués pour comparer la chlorophyllase, extraite à diverses périodes de l'année, du tournesol, des épinards, de la scrofulaire de Californie, du panais et de l'avoine sauvage. Les différences observées paraissent dues à la difficulté d'atteindre la chlorophylle, celle-ci étant engagée dans un complexe pigment-protéine (chloroplastine).

R. L.

Influence du régime sur le taux d'acide pantothénique dans les tissus du poulet.

The effect of diet on the pantothenic acid content

dans le fruit de l'avocatier. Absorbé sous cette forme ou en solution aqueuse, il passe plus ou moins rapidement dans l'urine de l'homme normal. Les concentrations de ce sucre dans l'urine sont suffisantes pour donner une réduction nette de la liqueur de FEHLING. La réaction se différencie de celle du glucose en ce qu'elle est obtenue à une température inférieure à l'ébullition. Il est possible qu'une partie de ce sucre soit utilisée par l'organisme.

R. L.

La formation biologique de la créatine. The biological formation of creatine. BLOCK (K.) et SCHENHEIMER (R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 2, p. 633. — La créatine paraît formée dans l'organisme au moyen de deux sources d'azote : l'ammoniaque provenant de la dégradation des acides aminés et le glycocole, préalablement transformé en acide guanidoacétique, puis méthylé. L'histidine ne peut être retenue comme précurseur de la créatine ; le rôle de l'arginine reste à étudier.

R. L.

Méthode rapide pour la séparation de l'albumine et de la globuline du sérum. A rapid method for the separation of serum albumin and globulin. KINGSLEY (G. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 3, p. 731. — La séparation de l'albumine et de la globuline sérique par filtration est toujours entachée d'erreur, l'albumine étant en partie adsorbée par le papier filtre. La centrifugation constitue une technique meilleure, mais qui demande, dans les conditions habituellement pratiquées, quatre heures et plus de centrifugation. L'addition d'éther, conseillée par l'auteur, permet une séparation plus facile sans altération ni pertes de la globuline et de l'albumine. On précipite donc, comme d'ordinaire, la globuline par le sulfate de sodium, puis on ajoute de l'éther et, après mélange, on centrifuge cinq à dix minutes. La globuline forme ainsi une couche épaisse entre l'éther et la solution de sulfate. L'albumine est ensuite dosée sur une fraction du liquide sous-jacent très limpide, soit par la méthode au biuret soit par KJELDAHL. La globuline est obtenue par différence entre les protéines totales et l'albumine. D'autres solvants organiques, tels que le tétrachlorure de carbone, le benzène, le xylène ont été essayés, mais la séparation de la globuline restait alors incomplète. En appliquant la technique à l'éther et le dosage des protéines au biuret préconisé par l'auteur, l'application de la méthode demande environ quarante-cinq minutes.

R. L.

Transformation métabolique de la testostérone en androsterone. Concerning the metabolism of testosterone to androsterone. DORFMAN (R. I.) et HAMILTON (J. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 3, p. 753. — Le mécanisme de la transformation de la testostérone, hormone mâle, en androsterone des urines est inconnu. Il est possible que l'étioallocholane-3(α)-17-diol, l'étioallocholane-3,17-dione et l'étiocholène-(4,5)-3,17-dione interviennent comme produits intermédiaires de transformation, car ils sont transformés dans l'organisme (ainsi que la testostérone) en androsterone quand ils sont absorbés par voie gastro-intestinale. Il se pourrait aussi que ces substances soient des précurseurs de la testostérone?

R. L.

Préparation de la thrombine. Preparation of thrombin. ASTRUP (T.) et DARLING (S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 3, p. 761. — Le plasma de bœuf oxalaté est amené à un pH de 5,3 et centrifugé. Le précipité est ensuite dissous dans une solution de ClNa, puis additionné de thrombokinasé, puis de chlorure de calcium. La coagulation est obtenue en une à trois minutes;

on sépare ensuite la fibrine de la solution de thrombine brute. Celle-ci est précipitée, redissoute, puis précipitée à nouveau avec de l'acétone, puis une solution de ClNa , puis l'alcool; finalement, on sèche avec de l'éther. 85 à 90 % de la thrombine ainsi purifiée peuvent être dissous dans l'eau distillée et semblent appartenir aux protéines du type albumine. R. L.

Bactériologie. — Immunologie.

Lésions tuberculeuses produites à distance par une substance chimique définie extraite du bacille. Premières données sur la constitution de cette substance. CHOUKROUN (M^{lle} N.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 210, p. 749. — L'auteur a signalé que des lésions tuberculeuses typiques peuvent être obtenues, en l'absence de tout corps bacillaire, par une substance chimique extraite du bacille par l'huile de paraffine. Cette substance, soluble dans le chloroforme, est ternaire; elle peut être scindée en plusieurs fractions: un acide-alcool, la lactone correspondante, de l'acide phthoïque, un sucre. Chacune des fractions, isolée, ne détermine pas de lésions; c'est seulement l'ensemble de la molécule qui est actif.

P. C.

Sur la production accélérée du sérum antivenimeux au moyen de l'anavenin (de « *Vipera aspis* ») chez le cheval. RAMON (G.), BOQUET (P.) et NICOL (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 211, p. 236.

Pharmacie galénique.

Neutralisation de l'huile de ricin médicinale. La deacidificazione dell'olio di ricino medicinale. SPADA (A.). *Annali di Chim. farmac.*, 1940, n° 4, p. 43. — L'huile de ricin, bien que fort peu siccativ, est parfois acide, ce qui lui communique une saveur intolérable. La neutralisation est fort difficile, les savons formés jouissant d'un pouvoir émulsif qui empêche les lavages. L'auteur opère en présence d'alcool méthylique, ce qui évite la formation d'émulsions et permet les lavages pour enlever le ricinoléate de sodium formé. Il emploie un appareil spécial qui permet de faire successivement la neutralisation, les lavages, la décoloration à la terre à foulon, la centrifugation et la filtration sous pression.

A. L.

Préparation de la teinture d'iode. Preparazione di tintura di iodio. MACRI (V.). *Bollettino chimico-farm.*, 1940, 79, n° 3, p. 39. — On peut préparer rapidement la teinture d'iode en mettant dans la douille d'un entonnoir un tampon de coton, modérément serré, que l'on pousse jusqu'à quelques centimètres de l'extrémité ($1/4$ à $1/5$ de la longueur de la douille). On y verse l'iode qui se trouve dans la douille et la base de l'entonnoir, puis l'iodure de potassium. On mouille alors goutte à goutte avec la quantité d'eau nécessaire pour ramener à 90° l'alcool à 95°; l'iodure se dissout et sa solution concentrée enlève la plus grande partie de l'iode. On dissout le reste avec l'alcool. Ce procédé présente l'avantage, outre sa rapidité, de donner une teinture d'iode qui a été filtrée pendant sa préparation.

A. L.

Les suppositoires glycol-gélatine. BOUVER (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1942, 9° s., 2, p. 117-118. — A condition d'employer un produit très pur, le glycol semble pouvoir remplacer la glycérine dans la préparation des suppositoires.

R. CR.

Pharmacodynamie.

Études électriques sur la pharmacologie des synapses autonomes. I. Action des drogues sympathomimétiques sur les ganglions sympathiques. MARRAZZI (A. S.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 18-35. — L'enregistrement des potentiels d'action post-ganglionnaires donne un index délicat et précis des modifications de l'activité ganglionnaire déterminée par les drogues. La pilocarpine, stimulant type du groupe parasympathomimétique, augmente la réponse ganglionnaire aux stimuli naturels ou aux stimuli tests. L'atropine, dépresseur type du groupe parasympathomimétique, diminue la réponse ganglionnaire aux stimuli naturels ou aux stimuli tests. Existence d'un antagonisme mutuel entre atropine et pilocarpine dans le rapport spécifique de 1 : 10. Les prétendues drogues parasympathomimétiques agissent aussi sur les synapses sympathiques et méritent davantage le nom de cholinotropiques. L'auteur emploie le terme cholinotrope dans un sens descriptif pour indiquer que l'action est exercée sur les systèmes cholinergiques, mais pas nécessairement par réaction directe avec l'acétylcholine. Les résultats obtenus concordent avec l'hypothèse que les drogues cholinergiques agissent en modifiant l'équilibre des systèmes cholinergiques. P. B.

Administration orale chronique d'atrabrine. MARTIN (S. J.), COMINOLE (B.) et CLARK (B. B.), *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 156-165. — L'administration orale répétée tous les jours d'atrabrine aux doses de 17 à 80 % de la dose minimum mortelle aux chiens, aux chats et aux lapins détermine la mort en dix-neuf à trois jours respectivement. On constate principalement une intolérance gastro-intestinale, des troubles du système nerveux central, une perte de poids progressivement croissante avec anorexie et faiblesse corporelle et une coloration jaune de la peau, de la sclérotique et des muqueuses digestives. Les animaux recevant 1 à 3 % de la dose minimum mortelle restent en bon état pendant six à sept semaines et ne présentent aucun symptôme anormal, excepté une légère perte de poids du corps. P. B.

Études sur le rein énérvé. V. Effets de l'énérvation unilatérale sur l'effet uricosurique du cinchophène. GRABFIELD (G. P.) et SWANSON (D.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 60-65. — L'administration de cinchophène diminue le volume de l'urine avant et après énérvation unilatérale du rein. Le cinchophène détermine une augmentation marquée de l'excrétion de l'acide urique par les deux reins. Après énérvation du rein gauche, cette augmentation ne se produit plus pour les deux reins, et même, en règle générale, apparaît une diminution légère. Diminution semblable de l'augmentation de sécrétion de l'urée et de l'allantoïne déterminée par le cinchophène après énérvation du rein gauche. Le fait que l'énérvation unilatérale produit des effets semblables à ceux déterminés par l'énérvation bilatérale est en faveur de l'existence d'un mécanisme humoral coordinateur entre les deux reins en liaison avec l'innervation rénale. P. B.

Effets du magnésium sur la réponse de l'utérus aux hormones post-hypophysaires. FRASER (A. M.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 85-94. — La post-lobine V, comparée à la post-lobine O dans la solution de VAN DYKE et HASTINGS, a une activité ocytocique quatre fois plus grande que dans les comparaisons semblables en solution ordinaire de

LOCKE. Le chlorure de magnésium augmente la réponse de l'utérus de cobaye à la post-lobine O et V, mais l'augmentation de réponse est beaucoup plus marquée pour la post-lobine V. Le Cl_2Mg diminue la réponse de l'utérus à l'histamine et au tartrate d'ergobasine. P. B.

Étude comparative des analeptiques stimulants, picrotoxine, métrazol et coramine. WERNER (H. W.) et TATUM (A. L.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 260-278. — Des doses uniques de coramine ne déterminent jamais le réveil complet des lapins déprimés par 20 à 30 milligr. par kilogramme de nembutal intraveineux et ne préviennent pas la mort, ni ne prolongent la survie des animaux recevant 110 milligr. par kilogramme de nembutal par voie intrapéritonéale. Les doses uniques de métrazol et de picrotoxine déterminent le réveil complet des lapins déprimés par les doses subléthales de nembutal intraveineux. Les doses isolées de métrazol ou de picrotoxine permettent la survie des animaux recevant 110 milligr. par kilogramme de nembutal intrapéritonéal, mais aux doses uniques, seule la picrotoxine permet la survie des animaux recevant intrapéritonéalement plus de 110 milligr. par kilogramme de nembutal. P. B.

Sur l'excrétion hors de l'organisme du cardiazol introduit par voie parentérale. HINSBERG (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, 192, p. 90-95. — Excrétion intestinale du cardiazol, qui est éliminé par les fèces. Le cardiazol est fixé solidement dans les fèces aux colloïdes intestinaux et n'est plus caractérisable. P. B.

Action du métrazol sur le système nerveux autonome. GELLHORN (E.) et DARROW (Ch. W.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 114-128. — Le métrazol, aux doses convulsivantes, produit généralement une chute de la pression sanguine associée à une dilatation pupillaire. L'apparition des convulsions s'accompagne d'une constriction ou d'une cessation de la dilatation de la pupille sympathectomisée, d'une grande dilatation de la pupille normale, d'une contraction de la membrane nictitante sans contraction de la membrane nictitante éternée, d'une réponse galvanique (sudation) des plantes des pieds et de la cessation de la chute au début de l'élévation de la pression sanguine. La constriction de la pupille sympathectomisée indique l'excitation des mécanismes parasymphatiques. La grande dilatation de la pupille normale, la contraction de la membrane nictitante normale et les réactions galvaniques des plantes des pieds indiquent l'excitation des mécanismes sympathiques. Après les convulsions déclenchées par le métrazol, ou en l'absence de convulsions, comme après les doses répétées de métrazol après curare, augmentation de l'excitabilité sympathique réflexe par stimulation afférente, comme l'indique l'augmentation des réponses et l'abaissement des seuils de la membrane nictitante à l'excitation, l'augmentation de la tendance aux effets presseurs sur la pression sanguine, l'augmentation des réactions de la pupille normale comparativement à la pupille éternée et l'augmentation de la fréquence des réponses de sudation. Également signes d'augmentation de la décharge sympathique : activité rythmique de la membrane nictitante et augmentation de la différence entre les pupilles normale et sympathectomisée. La décérébration et la surrénalectomie ne modifient pas sensiblement ces effets. Le métrazol augmente donc l'excitabilité des systèmes nerveux somatique et autonome; les deux branches du système nerveux autonome peuvent être excitées pendant les convulsions et même en l'absence des convulsions, l'excitabilité sympathique réflexe est l'effet principal persistant. P. B.

Destinée du cobalt après administration buccale de cobalt métallique et injection sous-cutanée de chlorure de carbonatotétramine-cobalt, et remarques sur le dosage quantitatif du cobalt dans les matières organiques. SIMENSEN (M.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 347-356. — Après administration buccale au lapin de cobalt métallique, la résorption et l'excrétion rénale se produisent très lentement. Au cours de $5 \times 2\frac{1}{2}$ heures, cependant, 25 % de la dose administrée peuvent être excrétés par le rein. Après injection sous-cutanée d'un complexe stable, le chlorure de carbonatotétramine-cobalt, environ 60 % du cobalt injecté sont excrétés par le rein en trois heures et environ 70-80 % en vingt-quatre heures. Le cobalt est probablement excrété sous forme du composé complexe non dissocié. Le chlorure de carbonatotétramine-cobalt, administré par la bouche, est absorbé très lentement.

P. B.

Activité comparée d'une nouvelle série de dérivés de l'aminéthoxydiphényle sur le cœur. TRÉFOUËL (J.), STRICKLER (H.) et BOVET (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 27-29.

Action du diéthylaminoéthoxy-2-diphényle (1262F) sur la fibrillation cardiaque provoquée. BOVET (D.), TRÉFOUËL (J.), STERNE (J.) et STRICKLER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 29-34.

Disparité du comportement à l'égard d'un sympatholytique naturel (chlorhydrate de corynanthéine pure), d'une part des effets hypertenseurs et vaso-constricteurs rénaux de l'adrénaline, d'autre part de ceux provoqués par l'occlusion carotidienne. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130 p. 733-738. — On peut obtenir par la corynanthéine à la fois le maintien de l'hypertension et de la vaso-contraction rénale provoquées par l'occlusion carotidienne et l'inversion totale des effets hypertenseurs et vaso-constricteurs rénaux d'une dose d'adrénaline qui initialement s'était montrée non seulement aussi, mais même un peu plus active que cette occlusion. Discussion des résultats.

P. B.

Action comparée de plusieurs sympatholytiques sur la rate. BARIÉTY (M.) et KOHLER (M^{lle} D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1009-1012. — Au point de vue de leur action sur la rate les sympatholytiques peuvent être divisés en deux groupes. L'ergotamine, le diéthylaminoéther du 2-méthoxy-6-allylphénol, le J. L. 407 et le J. L. 408 donnent constamment une splénocontraction, mais tandis que la contraction due aux deux premiers corps se prolonge très longtemps, celle que produit le J. L. 407 est souvent transitoire. Au contraire, l'yohimbine à fortes doses et le J. L. 408 à petites doses donnent une splénodilatation qui apparaît d'emblée pour la première substance et secondairement pour la deuxième.

P. B.

Sur les propriétés adrénalinolytiques de la donaxine. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1218-1220. — Pouvoir adrénalinolytique de la donaxine certain, mais faible; pas d'inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline aux doses injectées par l'auteur, diminution seulement de ces effets.

P. B.

Sur l'inégale sensibilité à l'acétylcholine des divers systèmes organiques. TOURNADE (A.) et CHARDON (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 95-96. — Les divers systèmes organiques explorés se montrent inégalement sensibles à l'acétylcholine. La réaction la plus facile à obtenir est incontes-

tablement la vasodilatation. Puis entrent en jeu, à peu près simultanément adrénalino-sécrétion, contraction de l'hémilangue éternée, splénocontraction, accélération respiratoire. La cardiomodération n'apparaît qu'en dernier lieu, pour des doses relativement fortes. La surrénale réagit des plus précocement à l'excitation chimique, même lorsqu'elle est éternée par section extemporanée des deux splanchniques, grand et petit, correspondants.

P. B.

Influence de quelques sympatholytiques sur le rythme Idio-ventriculaire. JOURDAN (F.) et FROMENT (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1264-1266. — Action bradycardisante et régularisatrice du rythme exercée par le F. 883, le F. 933 et le 413 J.L. nettement inférieure à celle exercée par la quinidine.

P. B.

Sur l'action adrénolytique du pipérido-méthyl-3-benzodioxane (933 F.) à l'égard de l'intestin isolé de lapin. MORIN (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1267-1269. — L'auteur n'a pu mettre en évidence la diminution, la suppression ou l'inversion des effets d'une dose faiblement inhibitrice d'adrénaline sur l'intestin isolé du lapin soumis à l'action du 933 F. Cette constatation, différente de celle rapportée par HAZARD et MOISSET DE ESPANÈS sur l'intestin isolé du cobaye, plaide en faveur d'une action spécifique de cet agent sympatholytique sur les actions excitatrices de l'adrénaline, selon la conception formulée en 1935 par BACQ et BOVET.

P. B.

Influence des agents sympatholytiques sur la transformation enzymatique de l'adrénaline en une substance hypotensive. UNGAR (G.) et PARROT (J.-L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 62-64. — Les sympatholytiques semblent agir en activant le processus diastasique qui transforme l'adrénaline en une substance hypotensive.

P. B.

Action de la corynanthine et de la yohimbine sur la diurèse aqueuse. ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (Olga). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 135-138. — Action anti-diurétique de ces deux alcaloïdes, surtout marqué pour la corynanthine.

P. B.

Effet paradoxal de l'ergométrine sur l'utérus « in situ » de la chatte. HANDOVSKY (H.) et DAELS (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 150-153. — La sensibilité de l'utérus *in situ* de la chatte vis-à-vis de l'action stimulatrice de l'ergométrine dépend des conditions sexuelles de l'animal. Les contractions de l'utérus de la chatte normale ou castrée, traitée par le benzoate d'œstradiol, ne sont pas stimulées, mais, par contre, inhibées par l'ergométrine.

P. B.

Paralysie des ganglions autonomes par l'iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine. KASWIN (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 620-623. — Ce corps est susceptible, à doses élevées, de bloquer les ganglions autonomes sans manifester d'autre action toxique.

P. B.

Action sensibilisatrice de l'iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine vis-à-vis de l'effet hypertenseur de l'adrénaline. KASWIN (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 624-627.

Effets de l'ergométrine sur les vasodilatateurs adrénalino-sensibles et sur les réflexes sino-carotidiens. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 1029-1032. — L'ergométrine se comporte comme les

alcaloïdes à grosse molécule de l'ergot à l'égard des vasodilatateurs adrénalino-sensibles. L'inversion par l'ergométrine de l'action hypotensive des doses liminaires d'éthyl-amino-éthanolpyrocatechine s'accompagne, d'une part, de la suppression des réflexes sinocarotidiens, déjà étudiée par DONATELLI et SHEN, d'autre part de la non-modification des effets hypertenseurs des doses moyennes d'adrénaline, en dépit d'une très forte diminution de l'action vasoconstrictive rénale de ces doses. P. B.

Effets du F. 933 sur la chronaxie et la période réfractaire du myocarde de la grenouille. GUIRAN (J.-B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 1051-1054. — Le F. 933 diminue l'excitabilité du muscle cardiaque et augmente notablement sa période réfractaire. P. B.

Empêchement de l'apnée adrénalinique sur le diéthylamino-méthylbenzodioxane (883 F.) et par le pipéridométhylbenzodioxane (933 F.) chez le lapin. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 30-32. — Chez le lapin, les sympatholytiques de synthèse, 883 F et 933 F, empêchent l'apnée adrénalinique, mais ne l'inversent pas, action voisine de celle de l'ergotamine qui l'empêche et l'inverse, mais complètement différente de celle de l'yohimbine qui ne l'empêche pas. P. B.

Le diéthyl-amino-étoxy-2-diphényle (1262 F.). Propriétés pharmacologiques et activité sur la fibrillation du cœur. BOVET (D.), FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (J.) et STRICKLER (H.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 234-260. — Le 1262 F est hypotenseur et ralentit le rythme cardiaque sans modifier beaucoup, chez le chien chloralosé tout au moins, la forme du tracé électrocardiographique. Il agit sur le cœur en diminuant sa susceptibilité vis-à-vis de la fibrillation provoquée par l'excitation électrique du ventricule mis à nu. Cet effet déjà net dans les essais poursuivis sur le lapin est encore plus caractéristique sur le chien : le voltage toxique liminaire passe, dans les conditions expérimentales des auteurs, de 0,02 volt à 9,25 volts. Ce corps prolonge considérablement la durée de la période d'inexcitabilité systolique du cœur de grenouille. Il atténue ou supprime l'action de toute une série de poisons du cœur; il diminue la formation des rythmes hétérotropiques par l'adrénaline, Cl_2Ba et le nitrate d'aconitine. Il diminue la bradycardie acétylcholinique et s'oppose enfin au bloc cardiaque provoqué chez le cobaye par l'acide adénosine-phosphorique du muscle. P. B.

Effet de l'anesthésie sur l'inversion vasomotrice. HIRAWICK (R. P.), LINEGAR (C. R.) et KOPFANYI (T.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 185-190. — L'ergotamine, ou l'ergotoxine aux doses de 0,2 à 4,0 milligr., déterminent habituellement un renversement vasomoteur des effets de l'adrénaline sous anesthésie à l'uréthane, mais non sous anesthésie aux barbiturates. Dans ce dernier cas, les effets presseurs de l'adrénaline sont habituellement augmentés au point de vue hauteur et toujours au point de vue durée. Les fortes doses d'atropine données avant les alcaloïdes de l'ergot chez les animaux anesthésiés à l'uréthane empêchent l'inversion des effets de l'adrénaline. P. B.

Réaction du sphincter isolé de la pupille aux drogues autonominimétiques. GUNTER (M.) et MULNOS (M.-G.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 33-41. — Enregistrement des contractions du sphincte

de l'iris de bœuf, de chien, de chat et de lapin *in vitro*. Contraction constante de ce sphincter par l'acétylcholine, le mécholyl et la pilocarpine, contraction occasionnelle par l'ésérine. L'atropine déprime le sphincter et le rend moins sensible aux drogues cholinergiques. L'ésérine sensibilise quelque peu le sphincter à l'acétylcholine et au mécholyl, mais non à la pilocarpine. Les dérivés sympathomimétiques de la pyrocatechine, adrénaline, épinine, cobefrine et artérolol relâchent constamment le sphincter et les dérivés non pyrocatechiniques occasionnellement seulement. Ces derniers dérivés doivent agir périphériquement sur le mécanisme récepteur. La cocaïne ne donne lieu à aucun relâchement. Les drogues musculotropes, histamine et Cl₂Ba sont des stimulants inconstants du muscle de l'iris. P. B.

Drogues autonomes et système biliaire. II. Modifications de la sécrétion hépatique et ses relations avec les altérations de la respiration, de la pression artérielle et de la pression portale produites par le chlorhydrate d'acétyl-bêta-méthylcholine (mécholyl), l'adrénaline et quelques corps voisins.

FLEXNER (J.) et WRIGHT (I. S.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 474-481.

— Le mécholyl, aux doses de 0,004 à 1 milligr. intraveineux, détermine d'abord une accélération, puis un ralentissement suivi d'une reprise de la vitesse de la sécrétion biliaire chez le chat. Aux doses de 2 à 5 milligr. par voie sous-cutanée et de 0,4 à 10 milligr. par voie veineuse, le mécholyl détermine une élévation rapide de la pression hépatique de sécrétion, suivie d'un abaissement ou nivellement de la pression intracanaliculaire et puis d'une reprise. Pas d'action à ce point de vue du sulfate de benzédrine aux doses de 5 à 10 milligr. par voies sous-cutanée ou intraveineuse. Les modifications de la sécrétion biliaire ne sont pas renforcées par l'injection des drogues dans la veine portale ou dans l'artère hépatique. Le mécholyl et l'histamine déterminent une chute de la pression artérielle et une élévation de la pression portale en injection directement dans la veine porte; la chute de la pression artérielle est plus grande et l'élévation portale est précédée par une légère chute de la pression quand l'injection des drogues est faite dans la veine périphérique. L'adrénaline détermine une élévation marquée de la pression artérielle, une chute suivie d'une élévation de la pression portale et un ralentissement de la sécrétion hépatique; l'effet sur la sécrétion hépatique et la pression artérielle est diminué par l'injection intraportale et la pression portale répond par une élévation rapide. Le mécholyl, l'histamine, le sulfate de benzédrine et l'adrénaline ne modifient pas directement le rythme de la circulation biliaire; les modifications de la sécrétion hépatique observées semblent en rapport avec les modifications brusques de la pression artérielle. La réponse à toutes les drogues actives est diminuée quand on emploie la voie portale comme voie d'administration.

P. B.

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XLIX

(1942)

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*. L'abréviation (an.) indique que l'article mentionné est l'analyse bibliographique d'un ouvrage nouveau. — L'abréviation *PHYT.*, suivie d'un nombre en chiffres italiques renvoie à une page de la rubrique spéciale *Phytopharmacie*.

	Pages	Pages.
A		
Abrine. Conservation de l'.....	179	
Acacia mollissima, producteur de gomme	179	
Académie de Médecine. Prix pour 1941	23	
— —. Vœu pour la revaccination	27	
— —. Vœu pour la destruction des rongeurs	34	
— —. Bureau pour 1942	23	
— —. Election du Vice-président pour 1943	23	
— des Sciences. Bureau pour 1942.	23	
— — Prix pour 1941	23	
Acer platanoides	203	
— Pseudoplatanus	203	
Acétates de plomb. Interdiction de vente	50	
Acétylcholine en injection intraveineuse continue	64	
— Pharmacodynamie	64	
— Sensibilité à l' —	211	
Acide ascorbique et germination	97	
— cyalhydrique dans le <i>Nandina domestica</i>	150	
— — de la passiflore bleue	48	
— dibromobutyrique. Débromuration.	66	
— dibromophénylpropionique	70	
— dibromosuccinique	185	
— gallique du <i>Combretum</i>	180	
— nicotinique. Toxicité	63	
— palmitique. Transformation chez les rats	63	
— palmitoléique chez les rats	205	
— pantothénique chez le poulet	104	
— phosphorique. Dosage du calcium en présence d' —	208	
— phthioïque	63	
— stéarique chez les rats	179	
Aconit Napel. Intoxication	85	
Adrénaline. Solutés injectables	64	
— et acétylcholine	211	
— et corynanthéine	214	
— et sécrétion biliaire	212	
— Transformation enzymatique	64	
Adrénalinosécrétion et acétylcholine chez le chien	28	
Afrique occidentale. Vaccination contre la fièvre jaune	49	
Agar-agar. Répartition	201	
Agriculture coloniale (an.)	61	
Albumines. Dosages chromométriques (an.)	12	
Alcaloïdes. Solutés injectables.....	35	
— des <i>Holarrena</i>	50	
Alcool, alcoolisme et thérapeutique par l'alcool	21	
— Toxicité comparée à celle de l'isopropanol	76	
Alcools. Prix de revient des —	17	
Alcool isopropylique. Toxicité	50	
Alcoolisme	68	
Aldéhyde et alcool dibromophénylpropioniques	26	
Algérie. Conseillers municipaux	178	
Aliments. Recherche des vésicants.	25	
Altises des Crucifères	66	
Amandes amères. Emploi	202	
Amandiers. Les — (an.)	180	
Amide nicotinique. Toxicité.....	211	
Aminoéthoxydiphényle	63	
Amino-méthyl-naphtol et vitamine K.	73	
Ampho-vaccins. Autorisation	5,	
Ampoules. Conservation des solutés injectables mis en —	210	
Analeptiques stimulants	154	
Analyse chimique. Tableaux (an.)... ..	208	
Anavenin de <i>Vipera aspis</i>	153	
Androgènes. Les — (an.)	207	
Androstérone. Formation	213	
Anesthésie et inversion vaso-motrice.	91	
Anesthésique. Valeur — des solutés injectables	174	
Année thérapeutique, 1941 (an.)	182	
Anogeissus leiocarpa	63	
Antéhypophyse. Fractionnement	203	
Anthraquinone du <i>Merulius</i>	29	
Apanteles glomeratus, ennemi des Piérides du chou	26,	
Aphis (<i>Brevicoryne</i>) brassicae. <i>PHYT.</i> ..	27	
— rumicis (Puceron noir).... <i>PHYT.</i> ..	29	
Aphloia madagascariensis	146.	
Aphloïol	148	
Apnée adrénalinique	213	
Arécoline et urée chez le cheval ..	204	
Arrêté du 26 décembre 1941 (Inspection des Pharmaciens)	45	
— du 7 juillet 1942, relatif à la taxe destinée au C.O.P.P.	76	
— du 12 août 1942, autorisant la prescription de substances vénééneuses par les chirurgiens-dentistes ...	74, 88	

	Pages.		Pages.
Arrêtés n° 115, n° 116 et n° 117, autorisant des sérums et produits biologiques	73	Cétoniques. Corps — dans les tissus.	62
Arséniates. Efficacité comparée des — insecticides	5	Chambre départementale des Pharmaciens de la Seine	92
Arséniat de plomb. Intoxications.	32	Chambre des Droguistes en pharmacie	48
	PHYT. 17, 179	— des fabricants de produits pharmaceutiques	48
Arsines. Recherche des — 178,	179	Chambres de commerce	82
Artemisia Cina. Essais de culture en Bretagne	157	Champignons. Chercheur de — (an.).	59
Artérol et pupille	214	Chancre du peuplier.	PHYT. 9
Asiaticoside	186	Charbons des céréales.	PHYT. 6
Aspidiotus perniciosus (Pou de San José)	30	Chat. Nicotine et respiration	180
Association. De l' — en pharmacie. — amicale des Internes en Pharmacie (Paris)	70	Cheval. Urée de la salive et du sang.	204
	26	Chimie. Pour comprendre la — (an.).	155
— professionnelle de la Phyto-pharmacie. Extrait des statuts.	9	— La — des fermentations (an.) ...	156
— . Compte rendu de la réunion du 11 décembre 1942	34	Chimiothérapie (an.)	172
Atébrine. Usage répété	209	Chirurgie, chirurgiens (an.)	55
Auto-vaccins. Autorisations. .. 15, 48,	73	Chirurgiens - dentistes. Prescription de certaines substances vénéneuses.	74, 87
Auxothérapie (an.)	200	Chlorophyllase	205
Avenir. L' — de nos étudiants	33	Cholinestérases du sang humain ..	63
Avis de concours	25, 27, 67	— Action anticholinestérasique de l'ésérine	141, 165
Avitaminoses. Diagnostic chimique (an.)	153	Choux. Insectes parasites des — cultivés	PHYT. 25
— nicotiniques (an.)	201	Chromométrie des albumines (an.)..	61
Avocatier. Mannoheptulose	206	Cidres et poirés. Réglementation ...	50
Azotites. Recherche en hydrologie. ..	177	Cinchophène et rein enervé	209
		Circulaire du 4 février 1942 (Orientation scolaire)	36
		Citations militaires	22, 81, 23
		— collectives	23
		Clarsol	10, 42
		Climat alpin et lait	204
		Cobalt. Elimination	211
		Cobaye. Rachitisme expérimental ...	168
		Cobéfrine et pupille	214
		Cocaïne. Soluté injectable	86
		Coefficient de corrélation dans les résultats biochimiques	28
		Cœur. Fibrillation	211, 213
		— de grenouille et 933 F.	213
		Collège de France. Nomination de professeur	24
		— . Leçon inaugurale	62
		Colorants organiques pour le traitement des grains des céréales.	8
		Colorimétrie des sulfamides	203
		Combrétacées diverses	182
		Combrétanin	185
		Combretum micranthum	181
		Comité consultatif de la protection des végétaux	65
		— d'organisation des Industries et du Commerce des produits pharmaceutiques	14, 60, 76
		Commission consultative de la Phytopharmacie	PHYT. 25
		— d'Hygiène industrielle	26
		Composés antihémorragiques	63
		Comstockiella perniciosa (Pou de San José)	PHYT. 1
		Concours. Voir : Faculté de Pharmacie. Internat en pharmacie.	62
			63
			92
			64
			82
			35

B

C

	Pages.		Pages.
Conessine. Posologie	39	Eaux potables. Dosage de l'ion nitrique	177
Conessimine	35	— — Dosage des phosphates....	177, 178
Conférences de perfectionnement aux Internes en pharmacie	49	Echange d'ions en toxicologie.....	161
Conseil permanent d'Hygiène sociale. — supérieur de la Pharmacie	92 48	Ecole de Médecine et de Pharmacie de Dijon. Nomination de professeur. — — de Tours. Nomination de directeur	82 82
Conseillers départementaux	26	— principale du Service de Santé de la Marine	67
Conservation des solutés injectables mis en ampoules	5, 8	Ephedra alata var. Alenda	179
Constante moléculaire des laits ..	204	Epinards et rachitisme du cobaye..	168
Coques de cacao	28, 50	Erables. Présence de québrachitol.	203
Coramine. Etude comparative	210	Ergométrine et utérus <i>in situ</i>	212
Corporations. Les — avant 1789 (<i>an.</i>) ..	56	— et vaso-dilatateurs	212
Corps. Notre —, cette merveille (<i>an.</i>) ..	156	Ergotamine. Splénocontraction	211
— civil de Santé métropolitain.....	27	Eriosoma lanigerum	ruyt. 43
Corynanthéine et adrénaline	211	Esérine. Dosage biochimique... 141,	165
Corynanthine. Action antidiurétique.	212	Etudes pharmaceutiques. Décret du 18 février 1942	47
Cotons. Règlementation	51	Etudiants. L'avenir de nos —.....	33
Créatine. Formation biologique	207	Examens de laboratoire (<i>an.</i>).....	57
D			
D'Arsonval, une vie, une époque [1851-1940] (<i>an.</i>)	55	Excipients pour pommades	51
Dé bromuration, par I Na	65	Exposés annuels de Biochimie (<i>an.</i>) ..	200
Décret du 26 décembre 1941 (Exercice de la Pharmacie par les juifs).....	16	Extrait antéhypophysaire. Fractionnement	63
— n° 541 du 18 février 1942 (Etudes pharmaceutiques)	47	— hémattique injectable. Autorisation	47
— n° 1152 du 3 avril 1942 (Rattachement au C.O.P.P.)	60	— d'opium. Dosage de la morphine. — opothérapique. Autorisation.....	82 48
— du 17 avril 1942 (Inspection des pharmacies)	57	— de thyroïde injectable. Autorisation	73
Décrets n° 110, n° 111 et n° 112, autorisant des sérums, vaccins, auto-vaccins et produits analogues... 15,	47	F	
Défense des cultures (<i>an.</i>)... PHYT.	24	Faculté de Médecine de Paris. Honorariat	24
Dentistes. Substances vénéreuses prescrites par les —	88	— et de Pharmacie de Lille. Nomination	81
Dérivés α -dibromés	65	— — de Lyon. Nomination de professeur	81
Deutérium et acides gras	63	— — de Marseille. Nomination de professeurs	81
Diastases oxydantes et germination.	97	— de Pharmacie de Montpellier [Historique] (<i>an.</i>)	84
Dibenzo-1-4-thiazine	PHYT. 11	— — de Paris. Enseignement complémentaire d'Optique	62
Dibromés. Dérivés α —	65	— —, Leçons inaugurales. 48, 61,	107
Dibromopropylbenzène	69	— —, Honorariat	24
Diéthylaminoéthoxy - 2 - diphenyle. 211,	213	— —, Concours de chef de travaux. — —, Nomination de maître de conférences	62 81
Diéthylène-glycol	180	— —, Thèses soutenues en 1940 et 1941	28
Dihydrotheeline du placenta	206	— des Sciences de Paris. Promotion	24
Dinitro-ortho-crésol	PHYT. 29	Femme. Les régimes de la — enceinte (<i>an.</i>).....	60
Dinitro - orthocrésylate de potassium	PHYT. 29	— Urine de — enceinte	204, 205
Dinitro-o-cyclo-hexylphénol. PHYT.	29	Fermentations. La chimie des — (<i>an.</i>)	156
Diptères parasites du chou	PHYT. 27	Fèves de Calabar. Dosage biochimique	165
Distinctions honorifiques .. 22, 81,	91	Fibrillation cardiaque	211, 213
Diurèse aqueuse	212	Fièvre jaune. Vaccination en A.O.F.	28
Docteurs en pharmacie. Société..	65	Fluorescence de poudres végétales..	129
Donaxine adrénolytique	211	Foie. Corps cétoniques	62
Doryphore. Efficacité comparée des divers arsénates	PHYT. 5	Fonctions publiques. Nominations. 26, 65;	82
Dothichiza populnea	PHYT. 9		
Drimys Winteri. Composés tanniques.	40		
Drogues autonomes	213, 214		
E			
Eau minérale du Boulou	93		
Eaux potables. Nitrites	177		

	Pages		Pages
Formol pour traiter les grains de céréales	7	Hormone gonadotrope	204, 205
— contre le puceron lanigère... PHYT.	15	Hormones posthypophysaires	208
—, Dosage du —	192	Huile de <i>Cerurus lusitanica</i>	203
Formulaire ASTIER (9 ^e édition).....	175	Huile nicotinéé contre le puceron lanigère	14
Fréquences groupées dans les résultats biochimiques	24	— de ricin. Neutralisation	208
		Huiles minérales pour pulvérisations. PHYT.	24
G			
Galactose et glycémie du rat	205	Hydrocotyle asiatica	186
Gale. Traitement actuel de la —, 9,	53	Hypertension adrénalinique .. 211,	214
Ganglions autonomes. Paralyse — sympathiques	200		
Gélatine. Soluté isotonique	84	Hypophyse et corps cétoniques	62
Génésérine. Dosage biochimique	166	—, Fractionnement de l'extrait.....	63
Germination et acide ascorbique.....	97	—, Hormones de l' —, magnésium et utérus	208
Glandes à sécrétion interne (an.).....	155		
Globulines du sérum sanguin	62	I-J-K	
Gluconate de calcium et réserve alcaline	55	Indamma (<i>Holarrhena</i>)	33
— —, Ampoules de —	10	Industrie oléifère. Les sous-produits résiduels de l' — (an.).....	176
Glucose. Solutés isotoniques	84	Insectes parasites des choux cultivés. PHYT.	25
Glycérol. Toxicité comparée	180	Insecticides. Voir :	
Glycol. Suppositoires au —	208	Arséniates	5
Glycols. Toxicité des —	180	Formol	15
Glycorachie et méningites	204	Hexachloréthane	30
Gomme de l' <i>A-aria mollissima</i>	179	Huile nicotinéé	14
Granules d'ésérine. Dosage biochimique	165	Huiles minérales	24
Guiera senegalensis	182	Phénothiazine	11
		Poudres roténonées	15
		Thiodiphénylamine	11
		—, Influence sur le vin dit « muscadet nantais »	38
		Inspecteurs des Pharmacies (Maintien). Arrêté du 26 décembre 1941.	15
		Inspection régionale des pharmacies (Décret du 17 avril 1942)	57
		Interdiction d'exercer la pharmacie.	65
		Internat en pharmacie. Voir :	
		Hôpitaux de Paris	49, 63, 82
		Hôpitaux psychiatriques	25, 92
		Internes en Pharmacie. Association amicale des — — des Hôpitaux de Paris	26
		— —, Conférences de perfectionnement aux — —	49
		Intestin isolé et phosphates	179
		— — de lapin et 933 F.	211
		Intoxication oxycarbonée (an.).....	173
		Intoxications arsenicales agricoles. PHYT.	17
		— professionnelles par l'arséniate de plomb	32
		Inversion vaso-motrice des effets de l'adrénaline	211, 212, 213
		Iodométhylate d'hexaméthylénététramine	212
		Iodure mercurique. Identification... — de sodium. Débromuration par l' —	178
			65
		Ions. Echange d' — en toxicologie..	161
		Isopropanol. Toxicité	17
		Isotopes. Table des — stables (an.)..	174
		Juifs. Exercice de la Pharmacie.....	46
		Karkadé. Le <i>Hibiscus</i>	203
		Kinkéliba	181
		Kolobé (Kinkéliba)	181

	Pages.		Pages.
Kouna sana (<i>Holarthra</i>)	33	2-méthoxy-6-allylphénol	211
Kurchi (Ecoree de —)	35	Méthyl-4-amino-1-naphtols	63
Kurchicine	35	Méthyl-1,4-naphtoquinones. Prépa- ration	64
L			
Laboratoire du praticien (an.)....	57	Métrazol (cardiazol)	210
Laboratoires de contrôle des médi- caments antivénéreux	59	Microgaster (<i>Apanteles</i>) <i>glomeratus</i> . PHYT.	26
Lait de vache et climat alpin	204	Microscope en fluorescence	129
Lanoline. Répartition	49	— Pour utiliser le — (an.).....	175
Laudanum. Dosage de la morphine... Laurier de Portugal	80 203	Monde vivant. Le vieillissement du — (an.).....	59 74
Leçons inaugurales.... 48, 64, 62, Légion d'honneur	107 22	Morphine. Dosage dans l'opium	74
Légumes. Les — de France (an.)....	57	Moule. La — et la mytiliculture (an.).	32
Lèpre. <i>Hydrocotyle asiatica</i> dans le traitement de la —	186	Moyenne. Calcul de la moyenne dans les résultats biochimiques	25
Lettok. Ecoree de —	35	Muscadet. Influence des insecticides sur le — nautais	38
Lipo-vaccin antipesteux	47	Muscle. Corps cétoniques.....	62
Lippia adoensis	181	— lisse, muscle strié et acétylcholine.	64
Liquide céphalo-rachidien. Examens de laboratoire	57	N-O	
— —. Dosage des albumines.....	61	Nandina domestica	150
— —. Dosage des sulfamides	204	Naphtoquinones antihémorragiques...	64
Liquides biologiques. Sulfamides	203	Natron. Dépôt de — au Boulou	93
Listes des marques publiées.... 30, — des thèses (Faculté de Pharmacie de Paris)	67 28	Nécrologie. — CROAY (Eugène).....	60
Littérature pharmaceutique (an.)... Loi du 11 septembre 1941 et les Sociétés pharmaceutiques	68 1	— DARRASSE (Léon)	61
— — modifiée par la loi du 31 juillet 1941	72	— DELÉAGE (Emile)	21
— du 21 mars 1942.....	57	— FAURE (Jean)	90
— du 26 mars 1942.....	58	— HOFMAN (J.-J.)	20
— n° 723, du 31 juillet 1942, relative à l'exercice de la pharmacie.....	72	— HOUSSEY (Paul-Emile)	94
— et décret du 30 juin 1942, relatifs à l'importation de la saccharine	83	— HUGUENOT (Louis)	91
Lonchocarpus. Racine de —. PHYT.	15	— KAUFFEISEN (Léon)	61
M			
Magnésium et acétylcholine	64	— MORVILLEZ (Frédéric)	79
— et utérus	209	— PANCIER (Félix)	88
Maison départementale de Nan- terre. Avis de concours	25	— PELLERIN (Georges)	80
— —. Nomination de pharmacien....	82	— POULENC (Camille)	90
Mamestra brassicae	26	— ROCHE (Georges)	79
Manoheptulose de l'avocatier	206	— SALMON (Albert)	78
Marques. Liste des — publiées.... 30, Martinique. La pharmacie à la —	67 18	— SEYOT (Pierre)	79, 197
Mécholyl et sécrétion biliaire	214	Néphélométrie du mercure	178
Médaille du prof. R. FARRÉ.....	24	Nicotinate de sodium. Toxicité.....	180
— de la création des Ecoles de Phar- macie	13	Nicotine. Action sur le rein	180
— militaire	81	— Réactions vaso-motrices	180
Médicaments antivénéreux. Con- trôle	59	— et respiration du chat	180
— oothérapeutiques (an.).....	155	Nitrate de sodium. Réactif au —	204
Méningites et glycorachie	204	Nitrates. Dosage	177
Mercur. Identification toxicologique. — pour traiter les grains de céréales. PHYT.	178 7	— Recherche hydrostrychnique	177
Merulius tremellosus. Pigment du —	203	Nitrites. Réactif hydrostrychnique..	177
Métaux dans les vernis	178	— Cause d'erreur dans la recherche..	177
		Noctuelle du chou	26
		Nominations de professeurs. 24, 81, — de directeur d'École	82 82
		— de chef de travaux	62
		— de maître de conférences	81
		— [Voir aussi : Ecoles, Facultés, Fonc- tions publiques, Hôpitaux].	34
		Notions pratiques de Pharmacie (an.).	87
		Novocaïne. Solutés injectables.....	211
		Occlusion carotidienne et corynan- théine	213
		Oeil. (Voir Pupille)	58
		Ouf. L'— et son dynamisme (an.) ...	86
		Officines. Les vieilles — : Amiens ..	178
		Opacimétrie des phosphates.....	74
		Opium. Dosage de la morphine.....	62
		Optique. Cours complémentaire.....	173
		Oxyde de carbone. Intoxication	

	Pages.		Pages.
P-Q			
Papaine. Activation de la —	62	Prix de revient des alcools	76
Passiflore bleue. Présence de CNH..	48	Produits pharmaceutiques réglementés (camphre, lanoline, gélose, SO ⁴ Zn, etc.)	49, 66
Pâte à l'eau, d'HELMERICH	40	Produits J. L. 407 et J. L. 408	211
— de MILAN	41	Produit J. L. 413	212
Pénurie des espèces médicinales	37	— 883 F.	212, 213
Percaïne. Solutés injectables	86	— 933 F.	212, 213
Permutation en toxicologie	161	— 1262 F.	211, 213
Permutites	161	— de remplacement	51
Peuplier. A propos du chancre du —	9	Professeurs. Nominations de —	24, 81, 82
pH des solutés injectables	7	Prohibitions de sortie	83
Pharmacie. Exercice de la profession par les juifs	16	Propylène-glycol	180
— La — à la Martinique	18	Protéines. Séparation des — (an.)	62
— Lois relatives à l'exercice de la —	57, 72	Prothrombine et vitamine K	63
— Interdiction d'exercer	65	Protides de l'urine et du sérum	205
— Service central de la —	57	Puccinia Buxi	32
— Le statut actuel de la —	69	Puceron lanigère	PHYT. 43
— Une — historique	18	Punaies du chou	PHYT. 76
Pharmaciens du Corps civil de Santé.	27	Pupille et drogues autonomes	213
— des Hôpitaux de Paris. Mutations	25	Pyrale du maïs	PHYT. 42
— — Nominations	64	Pyrausta nubilalis	PHYT. 42
— de la Maison départementale de Nanterre. Nomination	82	Québrachitol chez les Acer	203
— d'origine étrangère	65	Quisqualis indica	182
Pharmacopœa engolismensis	13	Quotient respiratoire et hypophyse	63
Phénothiazine insecticide	PHYT. 11	R	
Phosphatases des hématies	203	Rachitisme. Le — (an.)	58
Phosphates. Dosage dans les eaux.	177, 178	— expérimental du cobaye	168
— de calcium et intestin	179	Rats. Acides gras transformés	63
Phosphomono-estérases des hématies	203	— Glycémie et cataracte	205
Phthiocol. Préparation	64	Rate et sympatholytiques	211
Phyllotreta des Crucifères	PHYT. 25	Réactif hydrotrychnique	177
Physique. Précis de — médicale (an.)	128	— iodo-cuivreux	178, 179
Picrotoxine. Effet sur le lapin	210	— Nouveau — déféquant	204
Pigment du <i>Merulius tremellosus</i>	203	Réaction de DENIGÈS	178
Pipéridométhyl - 3 - benzodioxane (933 F.)	211	— de TANNET inversée	178
Pièrides des Crucifères	PHYT. 26	Récupération de la verrerie	14
Placenta. Substances oestrogènes	206	Réflexes sino-carotidiens	212
Plantes médicinales. Pénurie des —	37	Régime rachitigène 2905	168
Plomb. Recherche toxicologique	162	Régimes de la femme enceinte (an.)	60
Pois. Germination des graines	97	— des cardiaques (an.)	60
Poissons. Intoxication expérimentale par l'alcool isopropylique	19	Rein. Effets de la nicotine	180
Pommades. Excipients pour —	51	— énérvé	209
— antipsoriques	40	Représentation statistique des résultats biochimiques	23
Pommier. Puceron lanigère	PHYT. 73	Réserve alcaline et alcool	54
Post-lobines O et V	209	Respiration et nicotine chez le chat	180
Potassium et acétylcholine. Différenciation (I et II)	64	Résultats biochimiques. Représentation	23
Pou de San José (<i>Aspidiotus perniciosus</i>)	PHYT. 1, 21, 30	Rhât (<i>Combr. glutinosum</i>)	182
Poudres végétales. Examen par le microscope en fluorescence	129	Rythme idio-ventriculaire	212
— roténonées. Composition et durée d'action	PHYT. 45	S	
Pour aller à la terre (an.)	56	Saccharine. Loi et décret	83
Préparations d'ésérine. Dosage	165	Salive. Urée dans la — de cheval	204
— d'opium. Dosage	74	Sang. Les cholinestérases du —	63
Prix de l'Académie de Médecine	23	— Dosage des albumines	61
— des Sciences	23	— Urée dans le — de cheval	204
— de la Société de Pharmacie de Paris	23	Santonine de l' <i>Artemisia Cina</i> de Bretagne	157
		Scarifications cutanées (B. C. G.)	184

Pages.	Pages.		
Séoulou (<i>Holarrhena africana</i>).....	33	Théophylline. Pharmacodynamie (<i>an.</i>).....	176
Sérothérapie antivenimeuse	52	Thérapeutiques associées [Auxo- thérapie] (<i>an.</i>)	200
Sérum. Séparation des protéines. 62,	207	Thèses soutenues devant la Faculté de Pharmacie de Paris.....	28
— antivenimeux. Production	208	Thiodiphénylamine. Valeur insecti- cide	PHYT. 11
— de taureau. Autorisation	48	Thrombine. Préparation	207
Sérums, vaccins et produits analogues. Autorisations	15,	Tiariko (<i>Holarrhena</i>)	33
Service de Santé de la Marine.....	67	Tissus. Corps cétoniques des —.....	62
Silicotungstate de conessine	36	Tourteaux (sous-produits résiduels)..	176
Société des Docteurs en pharmacie... — française de Biologie clinique... — d'Histoire de la Pharmacie	65 66 12	Toxalbumines. Les — (<i>an.</i>).....	175
— de Pharmacie de Montpellier ..	83	Toxicologie. La — ; ses buts ; ses méthodes (<i>an.</i>)	174
— de Paris. Bureau pour 1942 ..	23	—, Voir : Aconit	179
—, Prix de la — —	23	—, — Alcool isopropylique.....	17
— de Thérapeutique	24	—, — Arséniates	PHYT. 17, 32
Sociétés. Le nouveau régime des — pharmaceutiques	1	—, — Mercure	178
Soins aux pensionnés. Décret-loi... Solutés injectables. Ampoules de	66	—, — Oxyde de carbone	173
— — — — — 5,	84	— — Permutation	161
— isotoniques de gélatine.....	84	— — Tamus communis	179
— de glucose	84	Tuberculose. Vaccination B.C.G. par scarifications cutanées (<i>an.</i>)	154
— de novocaïne	87	—, Lésions à distance	208
Solution de VAN DYKE et HASTINGS. Spartéine, K et acétylcholine	209	Urée. Dosage dans le sang	204
Spléno-contraction par les sympa- tholytiques	64	— de la salive et du sérum de cheval.	204
Stations hydrominérales et climati- ques	210	Urine de femme enceinte.	204, 205
Statistique des étudiants en phar- macie	28	Urotropine. Dosage	191
Statut actuel de la Pharmacie.....	35	Utérus et ergométrine	212
Stéaro-vaseline	89	— et hormones hypophysaires	209
Stérilisation des ampoules	51		
Stovaine. Solutés injectables	6	V-X-Y-Z	
Substances vénéneuses. Prescrip- tion par les chirurgiens-dentistes. 74,	88	Vaccins. Autorisations.....	15, 47, 73
Sucres cataractogènes	205	Vaccination antivaricelle	27
Sulfamides. Colorimétrie	203,	— contre la fièvre jaune.....	28
Sulfate de zinc. Contrôle du — ..	66	— par le B.C.G.	154
Sulfure d'éthyle dichloré.....	178	Vaisseaux et acétylcholine	64
Suppositaires au glycol et glycérine. Surrénale et acétylcholine	208 211	— et adrénaline	64
Symphatholytiques et rate	211	Vaso- dilatateurs adrénalino-sensi- bles	212
— et adrénaline	212	Vellarine	186
— et cœur	212	Vénins de serpents	52
Symphathomimétiques	209	Vernis. Dosage des métaux	178
Synapses autonomes	209	Verrerie. Récupération de la —.....	14
Système nerveux autonome. Action du métrazol	210	Vésicants. Recherche des —	178
		Viellissement du monde vivant (<i>an.</i>).....	59
		Vin. Influence des insecticides sur le muscadeq nantais	PHYT. 38
		Vins. Etiquetage des —	67.
		Vipera aspis. Anavenin de — ..	208
		Vinères de France (<i>an.</i>)	54
		Vitamine antipellagreuse (<i>an.</i>)	201
		Vitamines et carences alimentaires (<i>an.</i>)	172
		Vitamine K et 4-amino-1-naphtols... — K ₂ . Constitution (<i>an.</i>)	63 206
		— antipellagreuse (<i>an.</i>)	201
		Voa-fotsy (<i>Aphloia</i>)	146
		Xylose et glycémie du rat	205
		Yété (<i>Holarrhena africana</i>)	33
		Yohimbine et splénodilatation	211
		— et diurèse aqueuse	212
		Zéolithes (permutites)	161
		Zinc. Recherche toxicologique	162

T-U

Tableaux d'analyse chimique (<i>an.</i>).....	154
Talli (<i>Kinkéliba</i>)	181
Tamus communis comme Rutahaga.	179
Tanins du <i>Drimys Winteri</i>	40
Taxe destinée au C.O.P.P.	76
Tecléa sudanica	181
Téinture d'iode. Préparation	208
— d'opium. Dosage de la morphine.	80
Tension superficielle. Mesure	202
Terre. Pour aller à la — (<i>an.</i>).....	56
Testostérone. Transformation	207
Tétrahydroxyflavones	149

TABLE DES AUTEURS

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
 Les titres des mémoires originaux insérés dans la partie scientifique du Bulletin sont imprimés en italique.

L'abréviation PRYT., suivie d'un nombre en chiffres italiques renvoie à une page de la rubrique spéciale *Phylopharmacie*.

	Pages.		Pages.
A			
ACCoyer (P. M. A.). — Légion d'honneur	22	BOU MAIZA ABDEL-KADER. — Fonction	26
ALLES (G. A.) et HAWES (R. C.). — Cholinestérases du sang humain....	63	BOURDIER. — Citation	22
ASTRE (Gaston). — <i>Dépôt de natron avec gaines sur bulle au Boulou</i> ...	93	BOUVET (M.). — Société d'Histoire de la Pharmacie	12
ASTRUG (A.). — Nomination.....	48	— Suppositoires au glycol	208
ASTRUP (T.) et DARLING (S.). — Préparation de la thrombine	207	BOUVET (P.). — [Voir MALNY (M.) et —]	203
AUDY. — Citation.....	23	BOVET (D.). — Prix à l'Ac. des Sciences. — FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (J.) et STRICKLER (H.). — Produit 1262 F et fibrillation cardiaque	23 213
AUGER (R.). — [Voir GULLAUME (A.) et]	25	— TRÉFOUËL (J.), STERNE (J.) et STRICKLER (H.). — Action du 1262 F sur le cœur	211
AUFFRET (Charles). — Thèse D. U. ...	29	— [Voir TRÉFOUËL (Jacques), STRICKLER (Herbert) et —]	211
B			
BACHMAN (Carl). — [Voir GURIN (S.), — et WILSON (D. W.)].....	205	BRUGNOT (M ^{lre} Y.). — [Voir GORIS (A.) et —]	5, 84
BALLIES-LABOURDETTE (G.). — Citation	84*	BROCHERON. — Citation	92
BARET (Richard). — Thèse D. U.	30	BRUNERVE (F.). — Fonction publique..	26
BADJI KHELIL. — Fonction publique... ..	26	BRUNET (M.). — [Voir DELGA (J.) et —]	178
BARIÉTY (M.) et KOHLER (M ^{lre} D.). — Effets de la nicotine sur le rein....	180	BULLINGER (M ^{lre} Erika). — [Voir ROCHE (Jean) et —]	203
— et —. — Rate et sympatholytiques.	211	C	
BARTHET (G.). — Fonction publique.	26	CAMEAR (R.). — L'iodeure mercurique, test toxicologique	178
BAZIN (Suzanne). — Thèse Doct. Etat..	29	— — Recherche du Hg par la réaction de TANRET inversée	178
BERGMANN (M.). — [Voir FRUTON (J. S.) et]	62	CARCOPINO (J.). — Circulaire adressée aux Recteurs	36
BERTRAND (Gabriel). — Election	23	CHAMBERON (Marc). — Nomination de professeur	84
BINKLEY (S. B.), Mc KEE, TRAYER (S. A.) et DOISY (E.-A.). — Vitamine K ₂	206	CHAPON (Georges). — Citation	92
BLATHERWICK (N. R.), LARSON (Hardy W.) et SAWYER (Susan D.). — Mannoheptulose du fruit d'avocatier ...	206	CHARDON (G.). — [Voir TOURNADE (A.) et —]	64, 211
BLOCK (K.) et SCHOENHEIMER (Rudolf). — Formation de la créatine	207	CHATIN (J.). — [Voir PÉRONNET (M.) et —]	179
BLOCK (Walter D.). — [Voir MURRILL (W. A.), — et NEWBURGH (L. H.)].	205	CHÉRAMY (P.) et PARIS (R.). — <i>Tamus communis</i>	179
BLONDE (P.). — [Voir GIRARD (P.), CRÉTÉ (P.), SCHUSTER (G.) et —]..	179	CHEYMOL (J.). — Prix DEMARLE	23
— (P.). [Voir GIRARD (P.), SCHUSTER (G.) et —]	204	— — [Voir HAZARD (R.) et —].....	64
BONTEMS (J.-E.). — <i>L'asiaticoside, retiré de Phytocotyle asiatica</i>	186	— — [Voir HAZARD (R.), — et QUINQUAUD (A.)]	180, 213
BOQUET (P.). — [Voir RAMON (G.), — et NICOL (L.)]	208	CHOAY (Eugène). — Nécrologie.....	60
BOSVIEL (Jacques) et TORAUKE (L.-G.). — Le nouveau régime des sociétés pharmaceutiques	4	CHOUCCROUN (M ^{lre} N.). — Lésions tuberculeuses à distance	208
		CLAQUEN. — Citation	92
		CLARK (B. B.). — [Voir MARTIN (S. J.), COMINOLE (B.) et —]	209
		COMINOLE (B.). — [Voir MARTIN (S. J.) et CLARK (B. B.)]	209

	Pages		Pages
GORDONNIER (Ernest). — Prix de revient des alcools	76	DUBOULOZ. — Nomination	81
GORMIER (Marcel). — [Voir JANOT (M.-M.) et —]	157	DUFAU (Renée). — Thèse D. Univ.....	29
GOURTOIS (Jean). — Nomination	62	DUFRAISSE (Chr.). — Leçon inaugurale ..	62
— — PRIX CABOURS	23	— — Nomination de professeur	24
— — [Voir POSTIC (F.), RABATÉ (J.) et —]	177	DUVIVIER (Ch.). — Fonction publique..	26
COUTELEN. — Nomination	81		
COUTURIER (H.). — Dosage du calcium en présence d'ac. phosphorique	104	E-F	
CRISTOIS. — Citation	23	EMMETT (A. D.), KAMM (O.) et SHARP (E. A.). — Pouvoir vitamínique K de deux 4-amino-méthyl-1-naphtols.	63
CRÉTÉ (P.). [Voir GIRARD (P.), SCHUSTER (G.) et BLONDE (P.)]....	179	FABIANI. — Médaille d'argent de l'Internat en pharmacie	83
D		FABRE (André). — Citation	91
DABLINCOURT (M.). — Fonction publique	26	FABRE (R.). — Médaille	24
DARLS (J.). — [Voir HANDOVSKY (H.) et —]	212	FABRE (R.). — Nomination	92
DALLIES-LABOURDETTE (G.). — Citation.	81	— — Nomination	26
DAMIENS (A.). — L'avenir de nos étudiants	33	FAURE (Jean). — Nécrologie	90
DANILOPOLOU (D.) et MARCU (I.). — Acétylcholine et adrénaline	64	FAYEMI (Pierre). — Citation	81
DANZEL (L.). — Hexachloréthane parasiticide	30	FERRERA (Moucyr). — Thèse D. M..	29
DARBY (W. sm J.) et DAY (Paul L.). — Glycémie et cataracte des rats	205	FUYTAUD (J.) et DE LAPPARENT (P.). — Composition et durée d'action des poudres roténonées	PHYT. 15
DARLING (S.). — [Voir ASTRUP (T.) et —]	207	FIESER (L. F.). — Préparation de composés antihémorragiques	63
DARRASSE (Léon). — Nécrologie.....	61	FIEVRE (André). — Thèse D. M.....	29
DARROW (Chester W.). — [Voir GELLHORN (E.) et —]	210	FIEURY (P.) et LE SAULX (M ^{lle}). — Réactif défécant au NO ₂ Na	204
DAUBARD. — [Voir ROSSI (P.) et —]....	204	FLEXNER (J.) et WRIGHT (I. S.). — Drogues autonomes et système biliaire	214
DAY (Paul L.). — [Voir DARBY (W. J.) et —]	205	FOURAULT (Louis). — Thèse D. U. ..	30
DEBROCK (A.). — Fonction publique.	82	FOURNEAU (E.). — Prix à l'Ac. des Sciences	23
DÉLÉAGE (Em.). — Nécrologie	21	— — [Voir BOVET (D.), — TRÉFOUÉL (J.) et STRICKLER (H.)]	213
DELERUE (Em.). — Fonction publique.	26	FRASER (A. M.). — Magnésium, utérus et hormones post-hypophysaires ...	209
DELGA (J.) et BRUNET (M.). — Recherche des vésicants dans les aliments.	178	FRIBERG (I. K.). — [Voir GREAVES (J. D.), — et JOHN (H. E.)].....	63
DENIEL. — Citation	81	FROMENT (R.). — [Voir JOURBAN (F.) et —]	212
DENIGÈS (G.). — Conservation du réactif hydrostrychnique	177	FRUTON (J. S.) et BERGMANN (M.). — Activation de la papaine	62
— — Cause d'erreur dans la recherche des azotites	177		
DENOYELLE. — Nomination	82	G	
DERVILLÉE (P.). — Intoxications par l'arséniate de plomb.....	PHYT. 32	GARCIA BERNAL (Daniel). — Thèse....	29
DESCHMAKER (F.). — Fonction publique	26	GARNAL (Pierre). — Pigment du <i>Merulius tremellosus</i>	203
DOIST (E. A.). — [Voir BINKLEY (S. B.), MC KEE (R. W.), TRAYER (S. A.) et —]	206	— — Thèse D. U.	30
— — [Voir HUFFMAN (M. N.), TRAYER (S. A.) et —]	206	GELLHORN (E.) et DARROW (C. W.). — Métrazol et syst. nerveux autonome.	210
DOLIQUE (Roger) et MACABET (L.). — Sur le phénomène d'échanges d'ions dit « permutation » en toxicologie.	161	GIRARD (Maurice). — Thèse Doct. Etat.	29
DORFMAN (R. I.) et HAMILTON (J. B.). — Testostérone et androstérone	207	— — Nomination de pharm.-chef.	65
DOURIS (R. G.). — Médaille d'argent de l'Internat en pharmacie	83	GIRARD (P.), CRÉTÉ (P.), SCHUSTER (G.) et BLONDE (P.). — Intoxication par feuille d'aconit	179
DREYON (B.). — Réactif iodo-cuivreux.	178, 179	— — SCHUSTER (G.) et BLONDE (P.). — Sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien	201
DUBOIS (Jean). — Citation	92	GIBBEY. — Médaille militaire.	81
		GONNARD (Pierre). — Nomination de pharmacien-chef	82
		GORIS (Albert). — Honorariat	24
		— et BREGNOT (M ^{lle} Yv.). — Conservation des solutés hypodermiques mis en ampoules	5, 84

	Pages.		Pages.
GORIS (André). — <i>Sur la coloration des feuilles de buis</i>	30	HUFFMAN (Max N.), THAYER (S. A.) et DOISY (Edw. A.). — Dihydrotheeline du placenta	206
GRABFIELD (G. P.) et SWANSON (D.). — Cinchophène et rein énervé	200	HUGOUNENCQ (Louis-Joseph). — Nécrologie	91
GRABEL (Charles). — Citation	92	HUGUET. — Citation	23
GREAVES (J. D.), FREIBERG (I. K.) et JOHNS (H. E.). — Fractions d'un extrait antéhypophysaire	63		
GRÉLIER (Charles). — Influence des insecticides sur la teneur en As, Pb et Cu du muscadet nantais. Thèse D. U. Strasbourg	38	J-K	
GUÉDIN (H.). — [Voir RAUCOURT (M.) et —]	5	JACQUELIN (Jeanne). — Thèse D. U. ...	29
GUETRE (Pierre). — Citation	22	JANOT (M.-M.). — Leçon inaugurale. 48, — et GORMIER (Marcel). — <i>Essais de culture d'Artemisia Cina Berg en Bretagne</i>	157
GUILBERT (Eug.). — Fonction publique	26	— et TRISTANT (H.). — Dosage de la morphine dans l'opium	74
GUILLAUME (A.). — La lutte contre le pou de San José	21	JAVILLIER (M.). — Nomination	24
— et AUBER (R.). — Insectes parasites des choux cultivés	25	— — Présidence de la Soc. de Pharmacie	23
— et WEITZ (R.). — Le Pou de San José, Hémiptère nuisible aux cultures	1	JECURER (Robert). — Thèse Doct. Etat	29, 176
GUIBAN (J.-B.). — Cœur de grenouille. GUNTER (M.) et MULINGS (M. G.). Pupa et drogues autonomes	213	JEFFARD (Raymond). — Le statut actuel de la Pharmacie	69
GURIN (Samuel), BACHMAN (Carl) et WILSON (D. W.). — Hormone gonadotrope de femme enceinte (II et III)	204, 205	— — Nomination	92
		— — Rapport à l'Association prof. de Phytopharmacie	34
H		JOHNS (H. E.). — [Voir GREAVES (J. D.); FREIBERG (I. K.) et —]	63
HAMILTON (J. B.). — [Voir DORFMAN (R. L.) et —]	207	JOURDAN (F.) et FROMENT (R.). — Rythme idio-ventriculaire	212
HANDOVSKY (H.) et DAHLS (J.). — Ergométrine et utérus	212	JUILLET (A.) et HARANT (H.). — Conservation de l'abrine	179
HARANT (H.). — [Voir JUILLET (A.) et —]	179	KAMM (O.). — [Voir EMMETT (A. D.), — et SHARP (E. A.)]	63
HARRISON (H. C.) et LONG (C. N. H.). — Corps cétoniques dans les tissus. HAWES (R. C.). — [Voir ALLES (G. A.) et —]	62	KASWIN (A.). — Ganglions autonomes. — — Iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine	212
HAZARD (René). — Potassium, acétylcholine et spartéine	64	KAUFFEISEN (Léon). — Nécrologie ...	64
— et CAEMOL (Jean). — Calcium et effets nicotiniques de l'acétylcholine	64	KINGSLEY (C. R.). — Séparation rapide de l'albumine et de la globuline ..	207
— — et QUINQUAUD (A.). — Nicotine et rythme respiratoire chez le chat. — — et QUINQUAUD (A.). — Apnée adrénalinique	180	KLINGLER (A.). — Fonction publique. KLINGLER. — Citation	26 92
— et VAILLE (Ch.). — Action des phosphates Ca sur l'intestin	179	KOBLER (Mlle D.). — [Voir BARIÉTY (M.) et —]	180, 211
— et WÜRMSER (Mlle L.). — Magnésium et acétylcholine	64	KOPPANYI (Théodore). — [Voir HENWICK (R. P.), LINEGAR (Ch. R.) et —] ..	213
HÉRISSEY (H.) et POIROT (G.). — Huile de <i>Cerastes lussitana</i>	203		
HERWICK (Robert P.), LINEGAR (Ch. R.) et KOPPANYI (Th.). — Anesthésie et inversion vaso-motrice	213	L	
HINSBERG (K.). — Excrétion du cardiazol	210	LAPPARENT (P. DE). — [Voir FEYTAUD (J.) et —]	15
HOFMAN (J. J.). — Nécrologie	20	LARSON (Hardy W.). — [Voir BLATBENWICK (N. R.), — et SAWYER (SUSAN D.)]	206
HOUSSAYE (Paul-Emile). — Nécrologie. HUBERT (Jean). — Thèse D. U.	91 30	LAUNOY (L.). — Toxicité des glycols... LE BIHAN (ANNA). — Thèse D. U.	180 29
		LEBRET (J.-M.). — Thèse D. U.	30
		LECOQ (Raoul). — <i>Alcool, alcoolisme et thérapeutique par l'alcool</i>	50
		— — <i>Production expérimentale du rachiisme chez le cabaye</i>	168
		LELAQUET (Paul). — Citation	22
		LEMELAND (Michel). — Thèse D. U. ...	29
		LEMESLE (Robert). — <i>Nature et localisation des composés tanniques chez le Drimys Winteri Forst.</i>	40

	Pages		Pages
PELLERIN (Georges). — Nécrologie....	80	SCHNEBER (H.). — [Voir TIFFENEAU (M.) et —]	64
PENNINGTON (Derrol). — [Voir SNELL (E. E.), — et WILLIAMS (R. J.)]	206	SCHROENHEIMER (Rudolf). — [Voir WITT STETTEN ^{1er} (DE) et —]	63
PÉRONNET (M.) et CHATIN (J.). — Un <i>Ephedra</i> de l'Afrique du Nord.....	179	— — [Voir BLOCK (K.) et —]	207
PERRON (Em.). — La pénurie des es- pèces médicinales. Causes et re- mèdes	37	SCHUSTER (G.). — Glycerachic	204
— — Intoxications dues à l'arséniat de plomb..... PHYT.	17	— — [Voir GIRARD (P.), GRÉRE (P.), — et BLONDE (P.)].....	179
— — 1899-1942	85	— — [Voir GIRARD (P.), — et BLONDE (P.)].....	204
— — Elu vice-président de l'Acadé- mie de Médecine	92	SEYOT (Pierre). — Nécrologie	79, 197
PESEZ (M.). — Dosage des nitrites dans les eaux	177	SHARP (E. A.). — [Voir EMMET (A. D.), KAMM (O.) et —]	63
— — Dosage de l'ion nitrique.....	177	SIMSEN (Margrethe). — Destinée du cobalt ingérée	211
— — Dosage des phosphates.....	178	SNELL (E. E.), PENNINGTON (D.) et WILLIAMS (R. J.). — Acide panto- thénique chez le poulet	206
PFENGER (Charles). — Citation	22	SORIN (Ad.). — Fonction publique ..	82
PICON (M.) et MANGROT (A.). — Mesures précises de la tension superficielle.	202	SOSSA (Simone). — Thèse D. U. (Pharm.)	13
PLOUVIER (Victor). — <i>A. cyanhydrique</i> dans le <i>Nandina domestica</i> Thunb...	150	SPADA (A.). — Neutralisation de l'huile de ricin	208
— — <i>C N H</i> dans la <i>passiflore bleue</i> (<i>Passiflora carulea</i> Lour.)	48	STERNE (J.). — [Voir BOVET (D.), TRÉFOUËL (J.), — et STRICKLER (H.)]	211
POINOT (G.). — [Voir HÉRISSEY (H.) et —]	203	STRICKLER (Herbert). — [Voir BOVET (Daniel), FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (J.) et —]	213
POSTIC (F.), RABATÉ (J.) et COURTOIS (J.). — Gamme pour le dosage des phosphates	177	— — [Voir BOVET (D.), TRÉFOUËL (J.), STERNE (J.) et —]	211
POULENC (Camille). — Nécrologie	90	— — [Voir TRÉFOUËL (J.), — et BOVET]	211
Q-R			
QUICDAY. — Citation	23	SWANSON (D.). — [Voir GRABFIELD (G. P.) et —]	209
QUINQUAUD (A.). — [Voir HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et —]	180, 213		
RABATÉ (J.). — [Voir POSTIC (F.), — et COURTOIS (J.)]	177	T-U	
RAMON (G.), BOUQUET (P.) et NICOL (L.). — Sérum antivenimeux	208	TATUM (A. L.). — [Voir WERNER (H. W.) et —]	210
RAOUL (Yves). — [Voir MEUNIER (Paul) et —]	153	TRAYER (Sidney A.). — [Voir BINKLEY (S. B.), Mc KEE (R. W.), — et DOISY (E. A.)]	206
RAUGOURT (Marc). — Nomination.....	65	— — [Voir HUFFMAN (M. N.), — et DOISY (E. A.)]	206
— et GUÉRIN (H.). — Efficacité com- parée des arsénates insecticides. PHYT.	5	TRÉBAULT (Jacques). — Thèse D. U. ..	30
RAYMOND-HAMET. — Corynanthéine, adrénaline et occlusion carotidienne.	211	TIFFENEAU (M.). — Docteur honoraire..	24
— — Donaxine	211	— et SCHNEBER (H.). — Acétylcholine I et II)	64
— — Ergométrine et réflexes sino- carotidiens	212	TORAUDE (L.-G.). — Note sur l'arrêt du 12 août 1942 (médicaments vé- néreux et dentistes)	88
RÉAUBOURG (G.) et MONCEAUX (R. H.). Le <i>Karkadé</i> (<i>Hibiscus Sabdariffa</i>)	203	— — [Voir BOSVIEL (J.) et —]	4
RÉGNIER (J.). — Leçon inaugurale....	61	TOURNADE (André) et CHARDON (G.). — Injection prolongée d'acétylcholine chez le chien	64
RIGAL (Marcel). — Thèse D. U.	30	— et — — Sensibilité à l'acétylcho- line	211
ROCHE (Jean) et BULLANGER (M ^{lle} E.). — Système phosphatase des héma- ties	203	TRÉFOUËL (J.) et collaborateurs. — Prix de l'Académie des Sciences.....	23
ROCHÉ (Georges). — Nécrologie	79	TRÉFOUËL (Jacques), STRICKLER (H.) et BOVET (D.). — Dérivés de l'amino- éthoxydiphénylène	211
ROSSI (P.) et DAUBARD. — Urée de la salive et du sang du cheval.....	204	— — [Voir BOVET (D.), —, STERNE (J.) et STRICKLER (H.)]	211
ROUYE (Louis). — Fonction publique.	26	— — [Voir BOVET, FOURNEAU, — et STRICKLER]	213
S			
SALMON (Albert). — Nécrologie.....	78	TRENDS. — Citation	84
SAUTET. — Nomination	81		
SAWYER (Susan D.). — [Voir BLATHER- WICK (N. R.), LABSON (H. W.) et —]	206		

	Pages.		Pages
I			
IRISSOU (L.). — [Voir ASTRUC (A.) et —]	84	NÉRÉT (J.-D.). — Pour aller à la terre. Guide pratique complet, enseigne- ment, débouchés	56
J			
JANOT (M.-M.) et TORAUDE (L.-G.). — Notions pratiques de Pharmacie (3 ^e édit.)	31	O	
JÉQUIER (Robert). — Etude de l'action pharmacodynamique de la théophyl- line (Thèse Doct. Etat)	176	ORMICHEN (E.). — Tableaux d'analyse chimique	154
JUSTIN-BESANÇON (L.) et LWOFF (A.). — Vitamine antipellagreuse et avitami- nosés nicotiniques	201	P	
L			
LAMBERT (Louis). — La moule et la mytiliculture	32	PEYRE (P.) et SCRÉHADÉ (H.). — Les amandiers. L'arbre, ses fruits, son huile. Toxicologie agricole, etc.	202
LAMBINET (Loui). — Pour utiliser le microscope	175	PTISALIX (Marie). — Vipères de France.	54
LAROCHE (Guy). — Examens de labo- ratoire du médecin praticien	57	POLONOVSKI (Michel) et collaborateurs. — Exposés annuels de Biochimie mé- dicale (3 ^e série)	200
LECLERC (Henri). — Les légumes de France, histoire, usages, vertus thérapeutiques (3 ^e édit.)	57	POSTELLE (M ^{lle} A.-M.). — Etude analy- tique des protéides. Dosages chro- mométriques des albumines (Thèse D. U., Nancy, 1941)	61
LIAN (Camille). — Les régimes des car- diaques	60	R	
LOEPER (M.) et collaborateurs. — Chi- miothérapie	172	RAOUL (Yves). — [Voir MEUNIER (Paul) et —]	153
— et —. — Thérapeutiques associées (Auxothérapie)	200	RAVINA (André). — L'année thérapeu- tique (16 ^e année : 1941)	174
LOISEAU (J.). — Chercheur de champi- gnons. Méthode pratique	59	ROBEY (M.). — [Voir SIMONNET (H.) et —]	153
LWOFF (A.). — [Voir JUSTIN-BESAN- ÇON (L.) et —]	201	S	
M			
MARFAN (A.-B.). — Le rachitisme. Eti- ologie, traitement, etc.	58	SCRÉHADÉ (H.). — [Voir PEYRE (P.) et —]	202
MARSAIS (Paul). — La défense de nos cultures	24	SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Les an- drogènes	153
MAZILLE (Marcel). — Séparation des protéines sériques. Propriétés ana- phylactiques et anticorps. Thèse D. Sc. nat., Montpellier, 1941	62	STROHL (André). — Précis de physique médicale, 2 ^e édit.	128
MEUNIER (Paul) et RAOUL (Yves). — Le diagnostic chimique des avitami- nosés	153	T	
MOURIQUAND (G.). — Vitamines et ca- rences alimentaires	172	TORAUDE (L.-G.). — [Voir JANOT (M.- M.) et —]	31
N			
NÈGRE (L.) et BRÉTEY (J.). — Vaccina- tion B.C.G. par scarifications cuta- nées	154	V	
O			
P			
R			
S			
T			
V			
X			
X.... — Formulaire ASNIER (9 ^e édit.)..	175	X	
X... — Table internationale des iso- topes stables	174	X	

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.